MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

GUIDE DE FORMATION AUX MÉTHODES DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

DEUXIÈME ÉDITION



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Bureau régional du Pacifique occidental
Manille, 2003

MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

Guide de formation aux méthodes de la recherche scientifique

Deuxième édition



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Bureau régional du Pacifique occidental
Manille, 2003

Catalogue à la source : Bibliothèque de l'OMS

Méthodologie de la recherche dans le domaine de la santé : Guide de formation aux méthodes de la recherche scientifique. Deuxième édition.

1. Health services research - methods.
2. Research design.
I. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific

ISBN 92 9061 204 5

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS

La recherche scientifique apporte une contribution très importante à nos efforts pour préserver la santé et combattre les maladies. La recherche contribue à l'émergence de connaissances nouvelles et à l'élaboration de meilleurs outils pour exploiter les connaissances existantes. Elle est source de progrès en diagnostic et en thérapeutique pour ceux qui rendent les prestations de santé et également source de données factuelles pour éclairer ceux qui sont responsables des politiques et des décisions en matière de santé et de développement.

L'OMS et ses États Membres reconnaissent toute l'importance de la recherche. Cependant, de nombreux pays en développement de la Région n'ont pu accorder la priorité souhaitable à la recherche dans le domaine de la santé. Dans plusieurs de ces pays, l'absence d'une méthodologie de la recherche et le manque de chercheurs qualifiés font obstacle à la conduite de programmes de recherche nationaux. Souvent, il n'y existe pas de système de gestion et de coordination des recherches en santé, ou, si un tel système a été créé, il fonctionne mal.

L'OMS a pris le ferme engagement de stimuler la recherche scientifique dans les pays en développement. Grâce à des perspectives et un cadre de collaboration clairement définis et énoncés en matière de recherche et de partenariat avec ses États Membres, l'OMS renforcera les capacités de recherche dans les pays en développement. Au cours des deux dernières décennies, le Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental a organisé plus d'une vingtaine de programmes de formation consacrés au plan de recherche et à la méthodologie de la recherche. En 1992, le Bureau régional a publié un manuel de formation intitulé *Health Research Methodology: A Guide for Training in Research Methods*. (La méthodologie de

la recherche dans le domaine de la santé : Guide de formation aux méthodes de la recherche scientifique).

Ce manuel, très apprécié par ses lecteurs à travers le monde, a été traduit en chinois, en coréen, en khmer, en laotien, en mongolien et en vietnamien.

Pour répondre à la demande des lecteurs qui souhaitent bénéficier des derniers développements en méthodes de recherche scientifique et de l'expérience tirée de nos cours de formation, nous avons procédé à la révision et à une nouvelle édition de ce manuel.

Nous espérons que la nouvelle édition mise à jour de ce manuel unique permettra aux scientifiques, aux chercheurs, aux praticiens et aux administrateurs de la santé, de mieux assimiler et mettre en pratique les concepts et les principes de la recherche scientifique. L'assimilation des méthodes scientifiques les aidera à élaborer et à conduire des projets de recherche rigoureux dans leurs propres pays. La nouvelle édition de ce manuel est aussi une façon de marquer notre engagement permanent envers les pays en développement dans la Région de les aider à bâtir et à consolider leur système de recherche dans le domaine de la santé.

Docteur Shigeru Omi
Directeur régional
Bureau régional de l'OMS
pour le Pacifique occidental

PRÉAMBULE

Cette deuxième édition du manuel Méthodologie de la Recherche dans le domaine de la Santé traite des concepts et principes fondamentaux dont sont issues les méthodes de la recherche scientifique, dans l'optique particulière de la recherche en matière de santé.

Toute prise de décision raisonnée et de portée efficace repose sur l'activité de recherche qui fait partie intégrante des efforts d'un pays pour améliorer la santé de son peuple et l'efficacité de ses systèmes de santé. La contribution de la recherche est particulièrement importante dans des périodes de bouleversements épidémiologique, démographique et économique qui touchent les systèmes de santé en profondeur. Conduite par des équipes pluridisciplinaires, la recherche dans les domaines (1) de la politique de la santé et des systèmes de santé (2) de l'épidémiologie des maladies non transmissibles et des maladies transmissibles, connues, nouvelles et émergentes (3) de la reproduction, la santé infantile et la nutrition, y compris la violence domestique et sexuelle, et (4) du comportement sociétal, y compris l'analyse des processus suivis par les individus en quête de bonne santé et leurs croyances, connaissances et habitudes en matière de santé et de maladie, soutiendra les efforts des pays en développement pour combattre les maladies et préserver la santé de leur population.

Ce manuel a pour but de décrire des méthodes de planification et de conduite d'une recherche scientifique, depuis la formulation d'un problème sous forme d'un sujet de recherche, la définition des objectifs de la recherche, l'élaboration du plan d'étude, y compris les méthodes de collecte des données et d'analyse statistique, et jusqu'à l'interprétation et la diffusion des résultats de l'étude. Dans sa première

version ce manuel s'est avéré un excellent support et une source de référence utile pour l'animation de séminaires sur la Méthodologie de la Recherche dans le domaine de la Santé organisés dans différents pays de la Région du Pacifique occidental de l'OMS. Cette nouvelle édition introduit plus de détails concernant des méthodes statistiques d'application courante et apporte des clarifications qui sont apparues nécessaires au cours de ces séminaires. Le biais en matière de recherche a fait l'objet d'un développement spécial.

Ce manuel est destiné à servir de guide et de source de référence lors de la formation de jeunes scientifiques à la conduite d'une recherche en sciences de la santé par le Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental. À ce titre, il doit servir comme introduction aux méthodes de la recherche et n'a pas l'ambition d'en présenter un traité exhaustif. Il existe déjà d'excellents manuels à ce sujet qui sont cités dans les références bibliographiques. Dans la mesure du possible nous avons choisi des exemples tirés de la réalité régionale pour illustrer les principes et les méthodes décrits dans ce manuel afin d'en faciliter l'application dans le contexte régional.

On y trouvera des informations utiles pour toutes les étapes d'élaboration d'un projet de recherche et en particulier pour la rédaction d'une demande de subvention du projet de recherche à l'organisme susceptible de participer à son financement. À titre d'exemple, le formulaire de demande de subvention de l'OMS est présenté en annexe. Les questions soulevées dans ce manuel permettront au chercheur de mieux sérier les éléments importants avant de proposer et d'engager son étude. Nous pensons aussi que l'étudiant de licence en sciences de la santé y trouvera des indications utiles pour la rédaction de son diplôme de maîtrise.

Nous espérons, surtout, qu'au-delà de son apport d'informations essentielles sur les méthodes de recherche dans le domaine de la santé, ce manuel incitera le lecteur à poursuivre sa formation dans le domaine complexe de la méthodologie de la recherche, permettra aux jeunes chercheurs de la Région d'être plus efficaces, et encouragera des chercheurs à engager de plus nombreuses études dans le domaine de la santé, qu'il s'agisse d'essais cliniques, d'enquêtes épidémiologiques sur le terrain ou d'études relatives aux services de la santé.

REMERCIEMENTS

Le Bureau régional de l'Organisation mondiale de la Santé pour le Pacifique occidental est redevable au Professeur Yung-Han Parik, au Professeur Ung-Ring Ko, et au Docteur Kamini Mohan Patwary, pour leurs contributions originales à la première édition de ce manuel.

Ses remerciements vont également au Docteur Rama Nair et au Docteur Lye Munn Sann pour leur travail conjoint de révision et de mise à jour du manuel.

Chapitre 1

La recherche et ses méthodes scientifiques

1.1 Définition

La recherche consiste en une quête des connaissances au moyen d'une enquête, d'une étude ou d'une expérimentation conduite avec application dans le but de découvrir et d'interpréter des connaissances nouvelles. La méthode scientifique est un ensemble systématique de procédures et de techniques relatives à l'exécution d'une étude ou d'une expérience destinée à acquérir de nouvelles connaissances. Dans le contexte de ce manuel, la recherche et les méthodes scientifiques peuvent être considérées comme une suite d'interrogations décisives conduisant à la découverte de faits ou d'informations qui améliore notre compréhension de la santé et des maladies de l'être humain.

1.2 Catégories de recherches

1. Recherche empirique, recherche théorique

L'approche philosophique de la recherche est fondamentalement de deux types : empirique et théorique. Les recherches dans le domaine de la santé sont principalement de nature empirique, c'est-à-dire qu'elles sont fondées plus sur l'observation et l'expérience que sur la théorie et l'abstraction. La recherche épidémiologique, par exemple, dépend de la collecte systématique d'observations sur des phénomènes de santé spécifiques au sein d'une population définie. De plus, même dans l'abstraction de modèles mathématiques, aucun progrès dans la compréhension de l'apparition et de la cause des maladies n'est possible sans comparer les constructions théoriques avec la situation réelle observée dans la population. La recherche empirique et la recherche théorique se

complètent pour développer la compréhension des phénomènes, pour prévoir des événements futurs, ainsi que pour prévenir des événements nuisibles au bien-être général de la population concernée.

La recherche empirique dans le domaine de la santé peut être de nature qualitative ou quantitative. En règle générale, cette recherche concerne des informations de nature quantitative et ce manuel traitera exclusivement de ce type de recherche. Pour la plus grande part, il s'agit de : l'identification de la population concernée, les caractéristiques (variables) des individus (unités) composant cette population, et enfin l'étude de la variabilité de ces caractéristiques parmi les individus de la population. Ainsi, dans cette recherche empirique, la quantification est réalisée par trois procédures numériques associées : (a) mesure des variables ; (b) estimation des paramètres de la population (paramètres de la distribution de probabilité qui reflète la variabilité des observations dans la population) ; et (c) test statistique des hypothèses, c'est-à-dire, estimation de la part contribuée par le "hasard" dans les écarts observés parmi les individus ou les groupes étudiés.

La prise en compte du hasard ou de la probabilité est déterminante dans la recherche biologique ; elle est à la base du plan de recherche. Pour en assurer la validité, ce plan de recherche doit tenir compte, avant toute autre chose et en permanence, du rôle du hasard. Ce sont les méthodes statistiques qui permettent de respecter les lois de probabilité au cours de notre étude, et d'analyser et d'interpréter correctement les résultats. La statistique est l'outil qui permet à la recherche dans le domaine de la santé d'être empirique plutôt qu'abstraite ; elle nous permet de confirmer nos constatations au moyen d'observations et d'expérimentations supplémentaires.

2. Recherche fondamentale, recherche appliquée.

Du point de vue fonctionnel, la recherche peut être fondamentale (ou pure) ou appliquée. On considère d'habitude que la recherche fondamentale se consacre à l'acquisition des connaissances sans but défini d'utilité ou d'objet spécifique. La recherche appliquée découle d'un problème et elle est dirigée pour résoudre un problème existant. Le bien-fondé et les bénéfices relatifs pour la société de la recherche fondamentale ou appliquée sont continuellement l'objet de controverses. Certains prétendent que la science, qui dépend beaucoup des contributions de la société, devrait se consacrer directement à résoudre les problèmes relatifs à l'homme, tandis que d'autres arguent que la recherche scientifique est la plus productive lorsqu'elle est

entreprise librement et que les plus grands progrès dans les sciences résultent de la recherche pure. Il est généralement admis qu'il faut un bon équilibre entre les deux types de recherche ; les sociétés plus riches et plus avancées techniquement sont en mesure de soutenir la recherche fondamentale en plus grande proportion que les sociétés ayant moins de ressources disponibles.

3. Le triangle de recherche en matière de santé.

Que la recherche dans le domaine de la santé soit empirique ou théorique, fondamentale ou appliquée, il existe encore une autre façon de la classer dans trois catégories opérationnelles liées entre elles - biomédicale, services de santé, comportementale - pour constituer ce que l'on appelle le triangle de la recherche en matière de santé. La recherche biomédicale comprend essentiellement les études fondamentales sur les processus au niveau de la cellule ; la recherche en santé concerne les problèmes liés à l'environnement de l'homme et leurs effets au niveau cellulaire : la recherche sur le comportement étudie l'interaction entre l'homme et l'environnement, de façon à refléter les croyances, les attitudes et les habitudes de l'individu dans la société.

1.3 Les fondements scientifiques de la recherche.

L'étude scientifique utilise plusieurs principes de base :

1. Ordre.

Pour parvenir aux conclusions, la méthode scientifique diffère du "sens commun" en ce qu'elle utilise l'observation organisée d'entités ou d'événements qui sont classés ou ordonnés sur la base de propriétés et de comportements communs. C'est la fréquence des propriétés et des comportements communs qui permet les prévisions, conduisant en dernier ressort à des lois.

2. Inférence et hasard.

Le raisonnement, ou l'inférence, est la force qui permet les avances dans la recherche. Dans le contexte de la logique, cela signifie qu'un énoncé ou une conclusion doit être accepté parce qu'un ou plusieurs autres énoncés ou prémisses (évidence) sont vrais. Des suppositions, des présomptions ou des théories peuvent être ainsi développées par inférence selon une construction minutieuse, en vue de postuler des hypothèses à tester. Le test d'hypothèses est la

méthode de base pour faire avancer les connaissances dans les sciences.

Deux approches ou raisonnements distincts s'imposent dans le développement des inférences : déductif et inductif. Dans la déduction, la conclusion résulte nécessairement des prémisses, comme dans le syllogisme (tout A est B, tout B est C, donc tout A est C) ou les équations algébriques. La déduction se distingue par le fait qu'elle va du général au particulier et qu'elle ne tolère aucun élément de hasard ou d'incertitude. Les inférences déductives conviennent donc tout particulièrement à la recherche théorique.

Étant essentiellement empirique, la recherche en matière de santé repose presque entièrement sur des raisonnements par induction. La conclusion ne résulte pas nécessairement des prémisses ou de l'évidence (faits). On peut dire seulement que la conclusion est plus probablement valide si les prémisses sont vraies, c'est-à-dire, qu'il y a une possibilité d'avoir les prémisses vraies mais la conclusion fausse. Il faut donc tenir compte de tous les effets du hasard. Par ailleurs le raisonnement inductif se distingue par le fait qu'il va du particulier vers le général, donc il construit.

3. *Évaluation de la probabilité.*

L'exigence décisive pour assurer la validité du plan de recherche, est l'évaluation de la probabilité du début à la fin. Les éléments du plan les plus notables qui doivent assurer l'intégrité de la probabilité et la prévention de biais, sont les suivants : échantillonnage représentatif, randomisation dans la sélection des groupes d'étude, maintien de groupes de comparaison servant de témoins, expériences et sujets traités en double aveugle, et utilisation de méthodes statistiques de probabilité dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

La probabilité est une mesure de l'incertitude ou de la variabilité des caractéristiques parmi les individus d'une population. Si l'on observe une population entière, le calcul des fréquences relatives des variables fournit toute l'information sur la variabilité. Si nous observons seulement un échantillon d'individus tiré de la population, l'inférence de l'échantillon vers la population (extrapolation du particulier au général), impliquera l'identification des probabilités des événements en cours d'observation, ainsi que le recours aux lois de probabilité qui nous permettent de mesurer le degré d'incertitude dans nos inférences. Seul un plan de recherche correct qui intègre les lois de probabilité permettra d'atteindre ces objectifs.

4. Hypothèse.

Les hypothèses sont des énoncés soigneusement construits relatifs à un phénomène dans la population. Les hypothèses peuvent découler d'un raisonnement déductif ou se fonder sur un raisonnement inductif à partir d'observations antérieures. L'un des outils les plus utiles dans les recherches sur la santé est la génération d'hypothèses qui, après avoir été testées, conduiront à l'identification des causes les plus probables d'une maladie ou du changement d'un état en observation. Bien que nous ne puissions tirer des conclusions définitives ou revendiquer la preuve en utilisant des méthodes inductives, nous pouvons nous approcher toujours plus près de la vérité en détruisant des hypothèses existantes et en les remplaçant par d'autres plus plausibles.

Dans les recherches sur la santé, les hypothèses sont souvent construites et testées pour identifier les causes de maladies et pour expliquer la distribution de maladies parmi la population. On fait souvent appel aux critères de Mill du raisonnement inductif pour former des hypothèses sur le lien entre association et causalité. Énoncées brièvement ces méthodes sont les suivantes :

(a) méthode de la différence : lorsque la fréquence d'une maladie présente une différence marquante dans deux circonstances, et lorsqu'on peut identifier un facteur dans l'une des circonstances et non dans l'autre, ce facteur, ou son absence, peut être la cause de la maladie (par exemple la différence de fréquence du cancer du poumon chez les fumeurs et chez les non-fumeurs).

(b) méthode de concordance : si un facteur, ou son absence, est commun à un certain nombre de circonstances différentes où on constate la présence d'une maladie, ce facteur ou son absence peut être lié aux causes de la maladie (par exemple l'apparition de l'hépatite A est associée au contact avec un malade, au surpeuplement, et à de mauvaises conditions d'hygiène et d'assainissement, chaque facteur participant à la transmission du virus de l'hépatite).

(c) méthode des variations concomitantes, ou la relation dose-effet: citons des exemples de variations concomitantes : augmentation de la présence du goitre endémique avec la diminution de la teneur en iode des aliments ; augmentation de la fréquence de la leucémie avec l'augmentation de l'exposition aux

rayonnements ; augmentation de la prévalence de l'éléphantiasis dans les régions où s'accroît l'endémicité de la filariose).

(d) méthode d'analogie : la distribution et la fréquence d'une maladie ou d'un effet peuvent être suffisamment analogues à celles d'une autre maladie pour suggérer une cause commune (par exemple infection par le virus de l'hépatite B et cancer du foie).

1.4 Plan d'étude.

L'approche épidémiologique est fondée sur des principes statistiques dans l'élaboration du plan de recherche. Dans cette démarche, la recherche peut être subdivisée en recherche de type basé sur l'observation, et recherche de type expérimental.

Les études basées sur l'observation emploient généralement la méthode d'enquête sur échantillon, dans laquelle on observe différentes caractéristiques d'un échantillon de la population. On peut y procéder en interrogeant effectivement le sujet, en obtenant les mesures de caractéristiques physiques, ou simplement en extrayant des informations de sources existantes telles que les registres de déclaration des maladies, les dossiers médicaux des hôpitaux ou des dossiers des services d'emploi. Les études du type transversal, où l'on collecte simultanément les données de cause et d'effet, sans pouvoir déterminer la séquence temporelle, sont considérées comme génératrices d'hypothèses. Par contre, les études où les observations de causes et d'effets sont décalées dans le temps sont considérées comme analytiques (ou causales) et peuvent donner lieu à une inférence d'associations, par exemple dans les études cas-témoins et les études de cohortes.

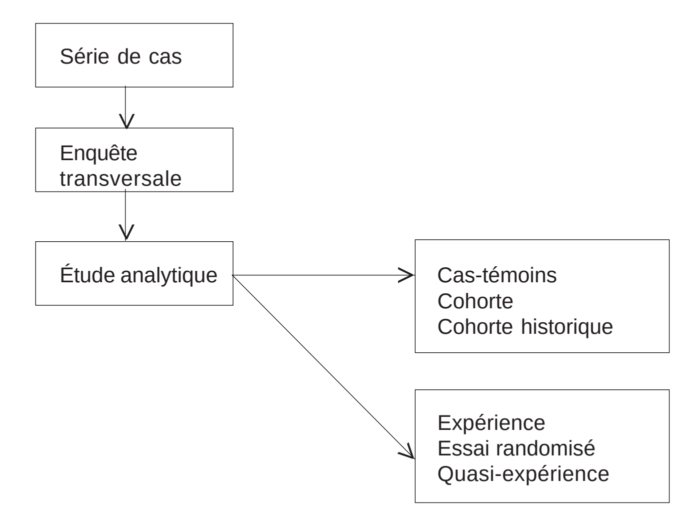
La meilleure vérification des hypothèses est réalisée par des expériences dans lesquelles tous les facteurs, sauf celui en considération, peuvent être maîtrisés. Cependant, pour des raisons éthiques et pratiques, cette méthode est rarement possible dans le contexte des maladies humaines. On lui substitue souvent des expériences dites "naturelles" ou des observations soigneusement planifiées (études cas-témoins, études de cohortes) comportant suffisamment d'informations sur les facteurs "parasites" pour permettre de corriger leurs effets lors des inférences. Ces études analytiques par observations peuvent être rétrospectives (étude cas-témoins) ou prospectives (étude de cohorte ou étude historique de cohorte). Dans ces méthodes, on compare des groupes d'individus pour relever les différences en matière d'exposition ou de résultat.

Elles se distinguent des expériences par le fait qu'il n'y a pas d'intervention directe du chercheur et que ce chercheur ne peut maîtriser aucun des facteurs tiers (ou parasites) agissant sur l'un ou l'autre des individus en observation.

Dans les deux approches, le raisonnement statistique utilisant les lois de probabilité, guide le processus d'inférence. On fait quelques suppositions de base concernant la population, ses caractéristiques et leur distribution de probabilité, et on évalue la vraisemblance des observations confirmant ou infirmant l'hypothèse énoncée. En se basant sur les probabilités calculées, on accepte ou on rejette l'hypothèse (ou bien l'état d'incertitude reste non résolu, ce qui est le cas en particulier lorsque la taille de l'échantillon est trop petite pour assurer la fiabilité). Des plans d'étude spécifiques seront discutés plus loin dans ce manuel.

Le processus allant de la génération de l'hypothèse au test de l'hypothèse est illustré ci-dessous.

Une observation ou une série d'observations lance une hypothèse; une étude transversale est entreprise pour générer des hypothèses correctes ; une étude par observations établit des associations et confirme (ou rejette) l'hypothèse ; et une expérience est menée pour tester l'hypothèse.



1.5 Planification et gestion de la recherche

1. Programme de recherche

La recherche est une activité complexe dont l'élaboration et la mise en oeuvre exigent une planification, une gestion et une administration minutieuses. Dans le contexte mondial actuel de restrictions budgétaires en matière de recherche, il est de plus en plus nécessaire de programmer la recherche dans le domaine de la santé en lui fixant des objectifs clairement définis et réalisables dans la pratique.

L'élaboration d'un programme de recherche comporte nécessairement un certain nombre d'étapes essentielles :

(a) définir le rôle et le champ d'action prévus pour l'unité chargée de la recherche ;

(b) déterminer les moyens et les ressources de l'unité de recherche, en incluant : personnel, installations, équipement, fournitures, délais et budget, ainsi que l'accessibilité aux documents de recherche ;

(c) sélectionner le sujet de recherche, en considérant des facteurs tels que :

- importance du problème et de son impact
- urgence du besoin d'une solution
- pertinence par rapport aux objectifs de l'organisme qui finance l'étude
- possibilité de traiter le problème par une étude
- faisabilité du programme
- chances de succès
- conséquences prévisibles en cas de succès
- retombées en matière de formation du personnel et d'autres éléments renforçant les capacités de recherche.

(d) élaborer des protocoles de recherche, documents qui serviront de guides lors de l'exécution, du contrôle et de l'évaluation de la recherche ;

(e) installer une structure administrative clairement définie, avec des fonctions de direction, d'encadrement, de consultation et

de collaboration, et des profils de postes basés sur des tâches spécifiques.

(f) formuler un calendrier d'objectifs pour la consolidation des résultats, et la préparation de ces résultats en vue de la diffusion, y compris la publication dans la documentation scientifique.

2. Exécution de la recherche.

Le mécanisme pour conduire une recherche suit des étapes simples : formulation du problème ; planification de la démarche (plan de recherche) ; exécution des activités dans un réseau stratégique visant des objectifs spécifiques qui aboutiront à la solution du problème. Un cadre pour la rédaction d'une proposition de recherche est donné ci-après. Il comporte les éléments de base d'une étude de recherche, qui seront traités en détail dans le chapitre 11.

a. Conceptualisation du problème :

- identifier le problème (quel est le problème ?)
- donner une priorité au problème (pourquoi est-ce un problème important ?)
- exposé raisonné (le problème peut-il être résolu et quels sont les bénéfices pour la société si le problème est résolu ?)

b. Situation actuelle :

- étude documentaire (que savons-nous déjà ?)

c. Formulation des objectifs :

- disposer les questions selon les objectifs généraux ou spécifiques ;
- développer une hypothèse à tester pour atteindre les objectifs.

d. Méthodologie de recherche :

- définir la population, caractéristiques à considérer et distribution de probabilité ;
- type d'étude (observation ou analyse, enquêtes ou expériences)
- méthode de collecte, de gestion et d'analyse des données:

◊ choix de l'échantillon

◊ instruments de mesure (fiabilité et validité des instruments)

◊ formation des enquêteurs

◊ contrôle de la qualité des mesures

◊ calcul, vérification et validation des mesures

◊ le problème des observations manquantes

◊ traitement statistique des informations

◊ test de l'hypothèse

◊ considérations éthiques.

e. Plan de travail :

- personnel
- chronologie (qui va faire quoi et quand ?)
- administration du projet.

f. Plan de diffusion :

- présentation aux autorités pour la mise en oeuvre des résultats de la recherche (le cas échéant)
- publication dans des revues scientifiques et dans d'autres documents (y compris ceux de l'organisme qui a financé le projet) en vue d'une large diffusion des connaissances résultant de la recherche.

Une bonne proposition contiendra aussi un résumé rédigé par le chef du projet, donnant une vue générale des points précédents dans un langage clair et simple, compréhensible par un non-spécialiste; elle comportera aussi une liste de références.

1.6 Le chercheur

Parmi les qualités importantes conduisant au succès dans la recherche, on peut citer :

- un esprit curieux pour trouver de nouveaux faits
- la persévérance et la patience

- l'intégrité pour soi-même et pour la valeur de la méthode scientifique

  ◊ un esprit analytique capable de participer à des réflexions critiques

  ◊ la réceptivité aux critiques au niveau professionnel

  ◊ l'ouverture d'esprit et la capacité de déceler la signification d'observations inattendues

  ◊ l'objectivité.

1.7 Conclusion

L'investigation scientifique est une véritable gageure pour l'humanité, et le soutien qu'elle reçoit de la société est une mesure de la force, de la vitalité et de la foi dans l'avenir de cette société. La démarche et les méthodes de la recherche ont lentement évolué pour devenir de plus en plus précises et efficaces. La technologie existe pour explorer l'inconnu. Le succès de cette entreprise dépend cependant, aujourd'hui comme hier, des talents individuels et collectifs des chercheurs attachés aux principes de la science, tels que l'ordre, l'inférence et le hasard, dont ils tiendront compte en les intégrant dans un plan de recherche et une méthodologie solides.

Chapitre 2

Stratégies et plan de recherche

2.1 Introduction

Le choix d'une stratégie de recherche est au coeur du plan de recherche et c'est probablement la décision unique la plus importante que doit prendre le chercheur. En conséquence, l'élaboration d'une stratégie de recherche est le thème principal traité dans ce manuel. Les composantes essentielles d'un plan de recherche et leurs bases scientifiques sont l'objet des chapitres suivants.

La stratégie de recherche doit comporter la définition de la population concernée, la définition des variables (caractéristiques des individus dans cette population), leur nature et les relations entre elles. Par exemple, pour tester une hypothèse, le chercheur doit pouvoir attribuer la variable indépendante, ou variable d'exposition, à un certain nombre de sujets dans l'étude, et l'omettre pour d'autres sujets (témoins), tandis qu'il maîtrise les autres variables parasites ou confusionnelles. Cette stratégie constitue une expérience dans laquelle l'hypothèse est testée par intervention.

Un autre chercheur peut choisir de comparer des individus exposés à un facteur de risque à ceux non exposés, lors de l'analyse de l'incidence d'une maladie dans ces groupes, afin de constater si cette maladie est liée à l'exposition. Dans ce cas il s'agit d'une étude analytique dont il existe plusieurs variétés. Ce type d'étude englobe aussi le test d'hypothèse. Un autre chercheur encore peut simplement décrire la distribution d'un phénomène ou le résultat d'un programme. Il s'agit alors d'une étude descriptive sans intervention ni hypothèse préalable.

Dans toutes les situations précédentes, on fait des observations sur un groupe d'individus, puis on tire des inférences concernant les relations ou les associations entre diverses "expositions" et "résultats". Les inférences réalisées sont toujours sujettes à incertitude en raison des variations des caractéristiques à travers la population. En conséquence, l'exactitude de l'inférence dépend de l'exactitude des informations recueillies et de la représentativité des sujets observés par rapport au groupe plus large des sujets de la population, ainsi que de l'exactitude des méthodes statistiques utilisées pour établir l'inférence. Pour développer une bonne stratégie de recherche, il nous faut comprendre la nature de ces "variations" ou "écarts" et les méthodes disponibles pour mesurer les erreurs.

2.2 Erreurs dans l'inférence

Il est nécessaire de maîtriser deux sources d'erreurs courantes qui résultent de problèmes liés à la "fiabilité" et à la "validité". Notre inférence doit avoir une fiabilité élevée (si les observations sont répétées dans des conditions similaires, les inférences doivent être similaires) et une validité assurée (l'inférence doit refléter la nature vraie de la relation). La fiabilité et la validité des inférences dépendent de la fiabilité et de la validité des mesures (mesurons-nous la bonne caractéristique ? avec exactitude ?), ainsi que de la fiabilité et de la validité des échantillons choisis (partons-nous d'une vraie représentation de la population pour effectuer les inférences ?). La fiabilité de l'échantillon est obtenue en choisissant un échantillon de grande taille, et la validité est assurée en vérifiant que le choix de l'échantillon est sans biais. En termes statistiques, la fiabilité est mesurée par l'erreur aléatoire et la validité par le biais.

2.2.1 Fiabilité

Fiabilité des mesures

Si des mesures répétées d'une caractéristique d'un même individu et dans des conditions identiques, donnent des résultats similaires, on peut dire que la mesure est fiable. Si on répète des observations indépendantes et si on détermine la distribution de probabilité, l'écart-type des observations donne une mesure de la fiabilité. Si la mesure a une fiabilité élevée, l'écart-type doit être plus petit. Une façon d'accroître la fiabilité est de prendre la moyenne d'un certain nombre d'observations (car la moyenne présente un écart-type - erreur sur la moyenne - plus petit que l'écart-type des observations individuelles).

Fiabilité de l'étude

Un résultat est dit fiable si on obtient le même résultat lorsque l'étude est répétée dans les mêmes conditions. La variabilité naturelle des observations parmi les individus de la population est communément appelée erreur aléatoire. Par exemple, lorsqu'on mesure la pression sanguine systolique (PSS) d'individus, on a observé que les mesures faites dans un groupe de très nombreux individus suivent une distribution normale, si bien que l'écart-type du PSS représente l'erreur aléatoire dans la mesure du PSS. Il est évident que si l'écart-type est faible, des études répétées sur cette population produiront nécessairement des résultats similaires. Si l'écart-type est grand, des échantillons différents de la même population tendront à avoir des différences de mesure notables. Comme nous considérons souvent des mesures récapitulatives sur des échantillons ayant un écart-type inversement proportionnel à la racine carrée de la taille de l'échantillon, l'augmentation de la taille de l'échantillon accroît la fiabilité de ces mesures (voir les détails sur ce point au chapitre 5).

2.2.2 Validité

Une mesure est dite valide si elle s'applique à ce qu'elle est censée mesurer. Lorsqu'une mesure n'est pas valide, on dit qu'elle est biaisée. Le biais est une erreur systématique (contrairement à l'erreur aléatoire) qui dévie l'observation d'un seul coté de la vérité. Ainsi, si nous utilisons une balance qui n'est pas réglée au zéro, les poids mesurés avec cette balance seront biaisés. Pareillement, si un échantillon est biaisé, les résultats tendent à être biaisés (par exemple un échantillon contenant plus d'hommes que la proportion d'hommes dans la population, ou comparaison de cas choisis parmi les patients hospitalisés et de témoins choisis dans la population générale, dans une étude cas-témoins). Comme il est souvent difficile de corriger les effets du biais une fois les données collectées, il est toujours recommandé d'éviter les biais au moment de planifier une étude (on trouvera au chapitre 6 des détails sur les biais et sur les moyens de les éviter).

2.3 Stratégies d'expérimentation et stratégies d'observation.

Malgré la valeur de l'expérience dans l'établissement de la causalité, il est souvent ni praticable ni éthique de soumettre des êtres humains à des facteurs de risque dans des études étiologiques. À la place, les épidémiologistes emploient des "expériences naturelles" si cela est possible, ou ils s'appuient, plus fréquemment, sur des études analytiques d'observations ou des quasi-expériences. Cependant, il existe un domaine de l'épidémiologie où on utilise largement des stratégies expérimentales : il s'agit des campagnes d'essais cliniques ou sur le terrain pour tester de nouveaux médicaments ou des programmes d'intervention.

Les avantages de la démarche expérimentale sont les suivants :

- La capacité de manipuler ou d'attribuer des variables indépendantes ; c'est de loin l'avantage le plus net des stratégies expérimentales. Il est facilement illustré par les essais cliniques, décrits au chapitre 4, où les cas d'une maladie spécifique sont affectés volontairement (dans un ordre aléatoire ou par appariement) au groupe traité et au groupe témoin. Par exemple, dans l'évaluation de l'efficacité de dispositifs intra-utérins, on affecte, au hasard ou par paires appariées, des femmes d'une certaine tranche d'âge et ayant en commun certaines autres caractéristiques, à des médecins d'une part et à des infirmières d'autre part. On compare entre les deux groupes un critère d'évaluation tel que la fréquence des complications. Il est aussi possible dans certains cas de manipuler le degré d'exposition ou la dose thérapeutique.

- La capacité de répartir au hasard les sujets entre le groupe traité et le groupe témoin. Grâce à la randomisation on trouvera plus vraisemblablement une distribution égale des variables parasites entre les deux groupes. Néanmoins, lors de l'analyse il faut toujours comparer la distribution de ces variables pour assurer la validité des inférences tirées de l'étude. Dans des expériences (et aussi dans certaines études par observation), il est aussi possible d'utiliser l'appariement en association avec la randomisation. En outre, la randomisation donne une base de calcul des probabilités appropriées d'erreur dans l'inférence.

- La capacité de maîtriser les confusions et d'éliminer les sources d'associations fausses. La plupart des autres facteurs qui interfèrent avec l'association étudiée, peuvent être maîtrisés plus facilement dans des expériences (surtout chez les animaux) que dans des études par observation.

- La capacité de déterminer la séquence temporelle. Il est plus facile de déterminer quelles variables précèdent et lesquelles sont les conséquences d'une intervention dans des études expérimentales que dans certaines études analytiques, en particulier les études cas-témoins et les études de cohortes.

- La capacité de répliquer les résultats. Les expériences sont souvent plus faciles à répliquer que les études par observation. La réplication satisfait les exigences de constance dans la confirmation de la causalité. Cependant, dans la pratique peu d'essais cliniques sont exactement répliqués.

Tout bien considéré, la preuve d'une relation de causalité est plus irréfutable si elle provient d'une étude expérimentale soigneusement exécutée, car les facteurs de la sélection qui par inadvertance biaisent les études par observation, peuvent être virtuellement éliminés par le processus de randomisation. Toutefois, il existe d'autres sources de biais qui ne sont pas automatiquement écartées par la randomisation.

On tend parfois à oublier les limitations de la démarche expérimentale, car les avantages impressionnants des expériences ont conduit certains à rejeter les preuves de causalité si elles ne sont pas basées sur l'expérimentation. Si nous étions tenus à l'approche expérimentale seule, cependant, nous devrions abandonner la plupart des preuves qui ont permis de réaliser des progrès significatifs dans le domaine de la santé publique. Les expériences présentent aussi les limitations suivantes :

- Manque de réalisme. Dans la plupart des situations humaines, il est impossible de randomiser tous les facteurs de risque en dehors de ceux à étudier. Les méthodes par observation s'appliquent à des situations plus réalistes.

- Difficulté d'extrapolation. Les résultats d'expériences sur un modèle animal, expériences qui sont contrôlées rigoureusement, ne peuvent pas être extrapolés directement aux populations humaines.

- Problèmes d'éthique. Dans l'expérimentation humaine, soit les individus sont exposés délibérément à des facteurs de risque (dans les études étiologiques), soit le traitement est délibérément écarté pour les cas étudiés (essais d'intervention). La même question d'éthique se pose lorsqu'il s'agit de tester l'efficacité ou les effets secondaires de nouveaux traitements sans évaluation critique dans un petit groupe de sujets humains (voir aussi la chapitre 10).

- Difficulté de manipuler la variable indépendante. Par exemple, il est virtuellement impossible d'affecter au hasard l'habitude de fumer au groupe expérimental et au groupe témoin.
- Manque de représentativité des échantillons. Beaucoup d'expériences portent sur des populations captives ou des volontaires, qui ne sont pas nécessairement représentatifs de la population en général. Les expériences entreprises dans les hôpitaux (où la démarche expérimentale est la plus praticable et fréquemment pratiquée) souffrent de plusieurs sources de biais dans la sélection.

2.4 Études descriptives

Définition

Lorsqu'une étude épidémiologique n'a pas la structure formelle d'une étude analytique ou d'une étude expérimentale, autrement dit, lorsqu'elle n'a pas pour objet spécifique de tester une hypothèse, elle est dite étude descriptive et fait partie des études par observation. La richesse des informations obtenue dans la plupart des études descriptives permet la génération d'hypothèses qu'on peut ensuite tester par un plan d'étude analytique ou expérimentale. Une enquête, telle une enquête de prévalence, correspond aussi à la définition d'une étude descriptive puisqu'elle englobe les composantes d'une étude descriptive.

Le déroulement d'une étude descriptive

Une étude descriptive nécessite la collecte, l'analyse et l'interprétation de données. On peut faire appel à des techniques qualitatives et quantitatives à l'aide de questionnaires, d'interrogatoires, des observations de participants, de statistiques des services, ainsi que de documents donnant des renseignements sur des communautés, des groupes, des situations, des programmes et d'autres unités individuelles ou écologiques. Le trait caractéristique de cette catégorie d'études est qu'elle s'attache avant tout à décrire une situation plutôt qu'à tester une hypothèse ou à rechercher une causalité. Cependant, la démarche descriptive peut être intégrée ou ajoutée aux méthodes utilisées dans ces deux derniers cas car elle permet d'enrichir considérablement la base de données.

Types d'études descriptives

Séries de cas

Ce type d'étude est basé sur les comptes-rendus d'une série de cas d'une pathologie donnée ou d'une série de cas traités, sans affectation spécifique d'un groupe témoin. Dans ce type d'étude on ne considère que le nombre de cas de la maladie, qui représente le numérateur, si bien qu'il ne doit pas servir pour faire une évaluation de risques.

Quelquefois pour mettre en valeur ses résultats, un clinicien présente le calcul d'une distribution proportionnelle pour une telle série, c'est-à-dire les pourcentages du nombre total de cas qui appartiennent à telle tranche d'âge, tel sexe ou tel groupe ethnique. Ces valeurs ne sont pas des taux car le dénominateur dans le calcul est toujours le nombre de cas de la série et non pas la population à risque.

Diagnostic ou évaluation des besoins d'une communauté

Ce type d'étude nécessite la collecte de données sur la situation actuelle concernant les problèmes sanitaires, programmes de santé, progrès réalisés, contraintes, couches sociales, forces vives, noyaux de résistance ou de forte prévalence ou groupes particulièrement exposés. Son but est d'identifier les besoins et de fournir les données de base qui orienteront les études complémentaires ou les actions à mener.

Description épidémiologique des cas de maladies

On adopte souvent l'approche descriptive à cette fin. Il faut recueillir des données sur le nombre de cas et sur la répartition de la maladie dans des populations en fonction de certaines caractéristiques spécifiques des individus (par exemple, âge, sexe, niveau d'instruction, consommation de tabac, religion, profession, catégorie sociale, état civil, santé, personnalité) ; en fonction du lieu (rural ou urbain, local, régional, national, international) ; et en fonction du facteur temporel (épidémique, saisonnier, cyclique, séculaire). Une description peut porter aussi sur des caractéristiques familiales : rang de naissance, nombre d'enfants, taille de la famille, âge maternel, espacement des naissances, composition de la famille.

Enquêtes transversales descriptives ou enquêtes de population (communauté)

Comme son nom l'indique, une enquête transversale nécessite la collecte de données sur une coupe transversale d'une population, qui peut être la population totale ou une partie (échantillon) de la population. Beaucoup d'enquêtes transversales ne cherchent pas à tester une hypothèse concernant une association, et appartiennent donc à la catégorie des études descriptives. Elles fournissent un taux de prévalence à un moment donné dans le temps (prévalence ponctuelle) ou sur une période de temps (prévalence périodique). La population à risque, objet de l'étude, sert de dénominateur pour le calcul des taux de prévalence.

Dans ce type d'étude descriptive on retrouve les enquêtes d'évaluation de la distribution d'une maladie, d'une incapacité, d'un état pathologique, d'une condition immunologique, d'un état nutritionnel, de l'état physique, de l'intelligence et ainsi de suite. On peut suivre le même plan d'étude dans la recherche sur les systèmes de santé pour décrire 'la prévalence' par certaines caractéristiques – la tendance d'utilisation des services de santé et de l'observance – ou dans des sondages d'opinion. Une pratique généralisée dans les services de planification familiale et dans d'autres services est l'enquête KAP (enquête sur les connaissances, les attitudes et la pratique).

Études descriptives écologiques

Lorsque l'unité d'observation est un agrégat (par exemple, une famille, un clan ou une école) ou une unité écologique (un village, une ville ou un pays) l'étude devient une étude descriptive écologique.

Comme nous l'avons déjà souligné, en règle générale le test d'hypothèse n'est pas un objectif de l'étude descriptive. Cependant, dans certaines des études citées plus haut (enquêtes transversales, études écologiques) un test d'hypothèse peut trouver sa place. D'autre part, la description des données fait partie intégrante de l'étude analytique.

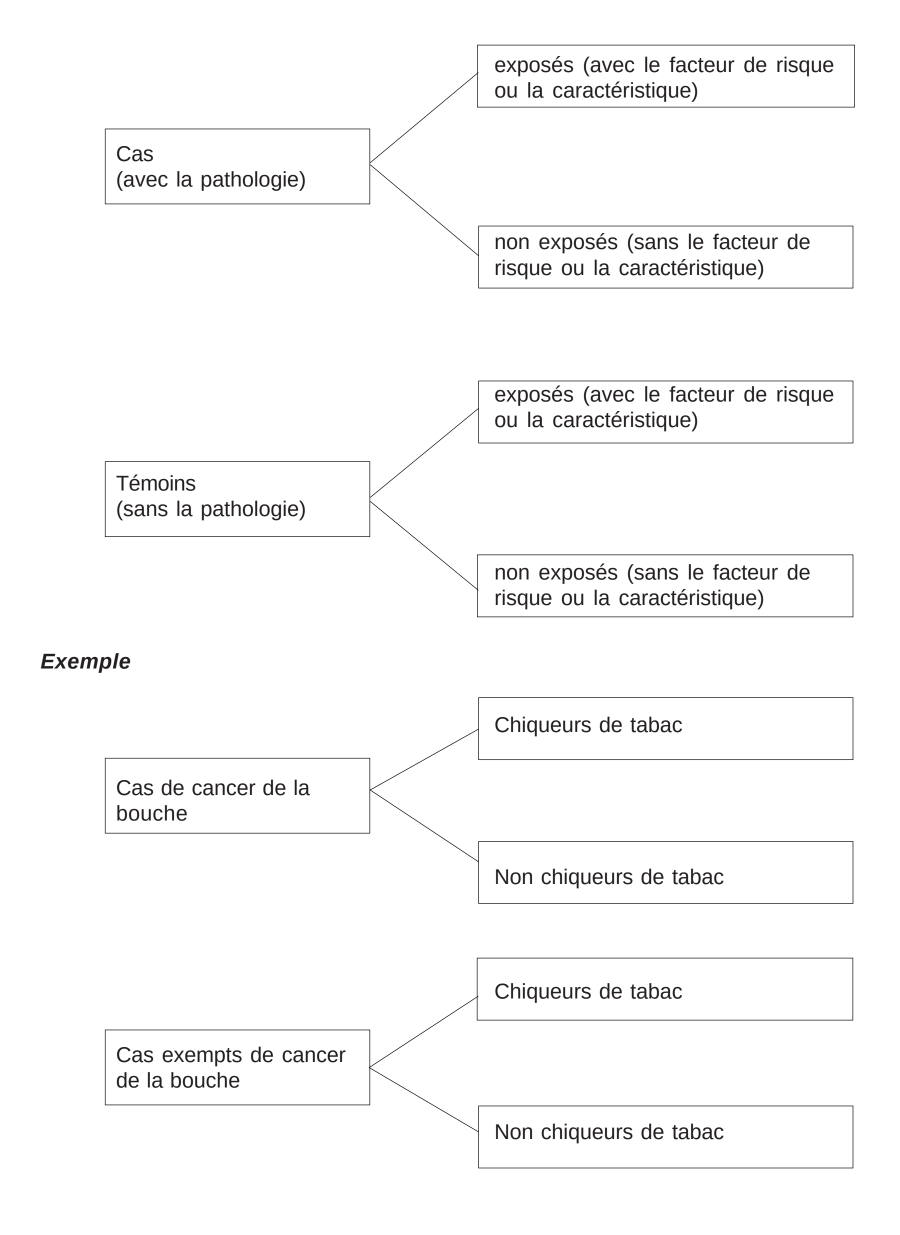
2.5 Stratégies analytiques en épidémiologie

Lorsque le principal objectif d'une étude par observation est d'établir la relation (association) entre un 'facteur de risque' (agent étiologique) et un résultat (maladie), cette étude est dite analytique (ou causale). Dans ce type d'étude, le test d'hypothèse est le premier outil d'inférence. La démarche essentielle dans une étude analytique est d'élaborer une hypothèse spécifique susceptible d'être mise à l'épreuve et de faire un plan d'étude qui permet de maîtriser les variables parasites éventuelles qui risqueraient de confondre la relation observée entre le facteur étudié et la maladie. Cette démarche varie en fonction de la stratégie analytique adoptée.

2.5.1 Enquêtes cas-témoins

En épidémiologie, la stratégie analytique la plus simple et la plus souvent adoptée fait appel à l'étude comparative cas-témoins. Essentiellement, elle consiste à établir les causes de maladies en recherchant les relations ou associations entre l'exposition à un facteur de risque et l'apparition de la maladie. Son plan est relativement simple mais toujours rétrospectif se basant sur les antécédents des cas et des témoins en matière d'exposition au risque. Dans ce type d'étude, on recherche une association en comparant l'exposition d'une série de cas de la maladie concernée avec la situation d'exposition de groupes témoins soigneusement sélectionnés qui sont exempts de cette maladie (Figure 2.1). L'analyse des données permet de déterminer si les conditions d'exposition des cas étaient différentes de celles des témoins. Le facteur de risque s'est produit ou a commencé dans le passé, probablement avant l'apparition de la maladie, par exemple, l'habitude de fumer ou une infection antérieure ou la prise d'un médicament. On recueille les données relatives à l'exposition en se renseignant sur les antécédents et/ou en consultant les dossiers médicaux. Parfois le facteur ou l'attribut incriminé est une condition permanente, comme le groupe sanguin, que l'on détermine par un examen clinique ou de laboratoire. Une fréquence plus élevée de l'attribut ou du facteur de risque chez les cas de maladie que chez les témoins indique une relation entre celui-ci et la maladie/pathologie. Cette relation peut avoir une signification étiologique. Autrement dit, si la proportion des cas de maladie ayant des antécédents en matière d'exposition, ou des dossiers indiquant une exposition par le passé, est plus élevée que celle des témoins, on peut considérer que le facteur ou l'attribut est un facteur causal.

FIGURE 2.1 PLAN D'ÉTUDE D'UNE ENQUÊTE CAS-TÉMOINS



Sélection des cas

Les cas sélectionnés pour l'étude doivent correspondre à une définition précise en matière de type histologique et d'autres caractéristiques particulières de la maladie, comme la date de diagnostic, le lieu géographique, entre autres. Les cas qui ne correspondent pas à ces critères doivent être écartés de l'étude. Cette démarche est particulièrement efficace dans le cas de maladies rares car la sélection comprendra normalement tous les cas qui répondent aux critères de l'étude dans un milieu donné et dans une période donnée. On aura ainsi un nombre suffisant de cas à étudier sans avoir à attendre l'apparition de nouveaux cas de la maladie sur une période plus ou moins longue.

Pour des raisons de commodité et d'accès aux dossiers, les cas sélectionnés dans les études cas-témoins proviennent souvent d'un milieu hospitalier, des cabinets de médecins libéraux ou des registres de déclaration des maladies. Sur une période donnée, on préférera les cas récemment diagnostiqués (les cas d'incidence) aux cas de prévalence, ce qui permet d'éliminer la possibilité d'une exposition au facteur de risque étudié après l'apparition de la maladie chez des patients qui vivent depuis longtemps avec la maladie.

Les cas sélectionnés pour l'étude doivent favoriser l'acquisition de résultats fiables et valables. On suivra donc les directives suivantes pour la sélection des cas dans une étude cas-témoins :

a. Énoncé clair des critères de sélection pour l'étude (la définition d'un cas) et des critères d'exclusion de l'étude, afin d'améliorer la validité des résultats ;

b. Les cas peuvent provenir de :

   - tous les cas d'admission ou de sortie d'un hôpital, d'un dispensaire ou d'un cabinet de médecin libéral au cours de la période spécifiée ;
   - tous les cas signalés ou diagnostiqués pendant une enquête ou un programme de surveillance au cours d'une période spécifiée ;
   - des cas d'incidence ou diagnostiqués récemment ;
   - des cas d'incidence dans une étude de cohorte en cours ou dans une cohorte professionnelle (appelée parfois étude cas-témoins emboîtée) ;

- des cas de mortalité lorsque les causes de décès sont indiquées et d'autres critères de l'étude sont satisfaits ;
- des cas individuels répondant à un résultat prescrit en termes de santé ;

c. Si le nombre de cas est trop important, on peut utiliser un échantillon respectant les règles de probabilité ;

d. Les cas sélectionnés pour l'étude doivent être représentatifs de tous les cas de la maladie en considération.

Sélection des témoins.

Il est essentiel de créer un ou plusieurs groupes témoins de personnes exemptes de la maladie ou de la pathologie étudiée pour pouvoir évaluer la fréquence de l'attribut ou du facteur de risque et la comparer à la fréquence chez les cas de maladie. C'est l'étape la plus importante de l'étude cas-témoins, puisqu'une sélection de témoins biaisée peut invalider les résultats de l'étude. Le biais dans la sélection des témoins est souvent la principale source de préoccupation dans l'analyse des données d'une enquête cas-témoins.

a. Les groupes témoins de comparaison peuvent provenir de :

- un échantillon représentatif d'une population définie, si les cas étudiés sont tirés de cette population définie ;
- un échantillon de patients admis ou présents dans le même établissement que les cas étudiés ;
- un échantillon prélevé parmi les parents ou les relations des cas étudiés (témoins de voisinage) ;
- un groupe de personnes sélectionnées à partir de la même source de population que les cas étudiés et appariées aux cas étudiés pour les variables pouvant introduire des facteurs de confusion ;
- une sélection basée sur d'autres facteurs de risque que le facteur étudié ;

b. La sélection de témoins peut comprendre un appariement basé sur d'autres facteurs de risque :

- L'appariement signifie que le choix des témoins se fait en fonction de caractéristiques identiques (ou très analogues) à celles des cas étudiés à l'exception de la

maladie ou du facteur de risque en considération. Ces caractéristiques sont celles qui auraient pour effet de confondre le facteur de risque incriminé, c'est-à-dire des caractéristiques reconnues pour leur relation avec la maladie et qui peuvent être associées au facteur de risque étudié. Le but de l'appariement est d'assurer la comparabilité de ces caractéristiques chez les deux groupes, de sorte que l'association observée entre le facteur de risque incriminé et la maladie ne soit pas perturbée par une distribution différente de ces autres caractéristiques. Habituellement l'appariement se fait pour l'âge, le sexe, la race et le niveau socio-économique dans les études cas-témoins relatives à une maladie, car tous ces facteurs influencent l'incidence de la plupart des maladies. L'appariement se fait à titre individuel (paires appariées) ou pour l'ensemble du groupe (fréquences appariées). L'appariement individuel est préférable car il facilite la prise en compte de l'appariement dans l'analyse. Les inconvénients de l'appariement sont une perte de précision et un excès d'appariement, entre autres. De plus, une fois fixé le plan d'appariement, la variable utilisée pour l'appariement n'est plus prise en considération dans l'étude. Il n'est donc plus possible d'étudier sa relation étiologique avec la maladie. A titre d'exemple, si dans une étude sur le cancer du sein l'appariement des groupes se fait sur l'état civil, mariée ou célibataire, il n'est plus possible de savoir si le risque d'un cancer du sein est plus élevé pour les femmes mariées ou pour les célibataires. De nombreux épidémiologistes préfèrent conduire des études sans appariement et utiliser des méthodes statistiques pour corriger une confusion éventuelle au moment de l'analyse. Cette approche augmente la précision de l'étude et laisse ouverte la possibilité d'examiner des interactions éventuelles. La sélection de témoins par échantillonnage aléatoire sans appariement offre plus de liberté de manoeuvre pour étudier diverses interactions. Le plus important est de recueillir des informations sur les facteurs confusionnels potentiels afin d'en corriger les effets lors de l'analyse.

c. Le nombre de groupes témoins peut varier. Il est souvent souhaitable d'avoir plusieurs groupes témoins représentant des conditions pathologiques autres que celle étudiée et/ou des

groupes non hospitalisés. L'emploi de groupes témoins multiples présente trois avantages :

- Si la fréquence de l'attribut ou du facteur de risque n'est pas différente d'un groupe témoin à un autre, mais est constamment plus faible que dans le groupe du cas étudié, la cohérence interne de l'association est renforcée.
- Si le groupe témoin est composé de patients qui souffrent d'une autre maladie associée de façon indépendante au même facteur de risque, l'écart des fréquences entre le groupe de cas de la maladie étudiée et le groupe témoin a toutes les chances d'être caché. Le recours à un autre groupe témoin en parallèle va permettre de sauver le projet de recherche.
- Les groupes témoins multiples permettent un contrôle du biais.

Un exemple classique de l'effet important du mauvais choix des témoins sur les conclusions d'une étude cas-témoins est celui de l'étude de Pearl en 1929. Pearl a comparé 816 tumeurs malignes identifiées chez 7500 cas autopsiés à l'Hôpital Johns Hopkins à Baltimore, Maryland, États-Unis, avec 816 tumeurs bénignes chez des cas autopsiés (témoins) qui étaient appariés au moment du décès pour l'âge, le sexe, la race et la date de décès. On constatait des lésions indicatives d'une tuberculose active chez 6,6 % des cas étudiés et chez 16,3 % des témoins, d'où on tirait la conclusion qu'il y avait antagonisme entre la tuberculose et le cancer. L'expérimentation sur animal n'a aucunement corroboré cette conclusion. Une explication des faits constatés par Pearl est que son groupe témoin comprenait par inadvertance beaucoup de tuberculeux décédés du fait que l'autopsie était plus fréquente pour les décès par tuberculose que pour les décès dus à une autre cause. Son groupe témoin n'était donc pas représentatif de la population des patients décédés.

Collecte de données sur l'exposition et d'autres facteurs.

Le recueil de données se fait souvent par interrogatoires, questionnaires et/ou examen de dossiers. Parfois on procède à des examens cliniques ou de laboratoire, mais ceci n'est pas toujours possible, notamment lorsque les cas étudiés comprennent des cas anciens et éventuellement des cas mortels. On doit prendre les précautions suivantes dans le choix d'une stratégie de collecte de données :

- Les observations doivent être objectives ou, si elles proviennent d'une enquête, normalisées avec rigueur ;
- L'examinateur ou l'enquêteur ne doit pas savoir si un sujet appartient au groupe étudié ou au groupe témoin (méthode aveugle) ;
- La même procédure doit être suivie pour tous les groupes (même interrogatoire, même cadre).

Enquêtes cas-témoins à facteurs multiples

La forme habituelle de l'enquête cas-témoins considère un seul facteur ou un seul attribut à la fois. Cependant, il n'est pas exclu d'étudier plusieurs facteurs d'exposition dans la même étude. Par exemple, une étude menée dans trois états des États-Unis ayant une population de 13 millions comportait une enquête par interrogatoire auprès de toutes les mères d'enfants leucémiques âgés de 1 à 4 ans (cas diagnostiqués entre 1959 et 1967). Un échantillon de 13 000 autres femmes servait de groupe témoin. Quatre facteurs ont été étudiés, deux relatifs à la période avant la conception (exposition aux rayonnements, et échecs antérieurs de la reproduction) et deux relatifs à la période après la conception (irradiation in utero et infection virale pendant la grossesse). L'analyse a démontré que chaque facteur était lié à la leucémie chez leurs enfants (Gibson et col. 1968). Une poursuite de l'analyse a porté sur l'action conjointe de facteurs, dans laquelle l'estimation du risque relatif en l'absence de l'un quelconque des quatre facteurs était égal à 1,0 (voir Tableau 2.1).

TABLEAU 2.1 ESTIMATION DES RISQUES RELATIFS DE LEUCÉMIE CHEZ LES ENFANTS DE 1 À 4 ANS POUR DIFFÉRENTES ASSOCIATIONS DE FACTEURS DE RISQUE

Nombre de facteurs antérieurs à la conception	Nombre de facteurs postérieurs à la conception		
	Aucun	Un	Deux
Aucun	1,0	1,1	1,8
Un	1,2	1,6	2,7
Deux	1,9	3,1	4,6

Il est clair que la présence de l'ensemble des quatre facteurs chez les femmes produit l'effet le plus notable et qu'il existe une synergie entre ces facteurs.

Avantages des enquêtes cas-témoins

On cite ci-après quelques exemples des avantages des études cas-témoins :

- Applicables lorsque la maladie à étudier est rare, par exemple le cancer d'un organe spécifique ;
- Relativement efficaces, avec un échantillon plus petit que dans le cas d'une étude de cohorte ;
- Peu de problèmes de perte de participation (attrition), comme dans un suivi avec examens périodiques où certains sujets refusent de coopérer ;
- C'est parfois la stratégie par observation la plus précoce praticable pour déterminer une association (par exemple, administration de diéthylstilbestrol chez la femme enceinte et l'adénocarcinome vaginal à cellules claires chez son enfant).

Amélioration de la validité des enquêtes cas-témoins

Pour améliorer la validité d'une étude on doit s'assurer que :

- les cas étudiés sont représentatifs de tous les cas dans un milieu donné ;
- les témoins sont analogues aux cas étudiés pour tous les facteurs de risque autres que le facteur étudié ;
- des témoins multiples sont utilisés et donnent des résultats constants ;
- les cas et les témoins sont sélectionnés tout à fait indépendamment de leur exposition au facteur de risque ;
- les sources de biais sont atténuées ou qu'elles sont sans effet sur les résultats (un exemple classique est l'étude britannique de l'association entre la consommation de tabac et le cancer du poumon par Doll et Hill, 1952). Après les interrogatoires des cas étudiés et des témoins, on a constaté que le diagnostic de cancer chez certains des cas étudiés était erroné. Une nouvelle analyse a

montré que l'association n'avait pas changé, indiquant que, dans cette étude, la notification au patient de son cancer du poumon n'avait pas biaisé la façon de répondre aux questions relatives à la consommation de tabac) ;

- des études répétées dans des milieux différents et par des chercheurs différents se corroborent (par exemple, l'association entre la consommation de tabac et le cancer du poumon est signalée par plus de 25 chercheurs travaillant dans dix pays) ;
- il est possible de démontrer une relation dose-effet ou un effet de gradient (par exemple, plusieurs études cas-témoins montrent que le cancer du poumon est fonction du nombre de cigarettes consommées par jour) ;
- enfin, on peut utiliser une stratégie très puissante qui consiste en un plan d'étude hybride où l'étude cas-témoins est emboîtée dans une étude de cohorte sur une population définie.

Inconvénients et sources de biais des enquêtes cas-témoins.

On rappelle ci-après certains des problèmes liés aux études cas-témoins :

- en l'absence de dénominateurs épidémiologiques (la population à risque) tout calcul des taux d'incidence, et donc des risques attribuables, est impossible ;
- la séquence temporelle est un problème sérieux pour beaucoup d'études cas-témoins où il est impossible de savoir si l'attribut a précédé la maladie/état pathologique ou en est le résultat ;
- la sélection des cas étudiés et des témoins est très sujette au biais. Ceci est particulièrement grave lorsqu'un seul groupe témoin est associé au facteur de risque étudié ;
- il peut être très difficile voire impossible d'obtenir des informations sur l'exposition si la période de remémoration est longue.
- la survie sélective, qui a un effet dans les études cas-témoins, peut biaiser la comparaison. Il n'y a aucun moyen de savoir si l'exposition était identique pour ceux qui sont morts et ceux qui ont survécu ;

- étant donné que la plupart des études cas-témoins se déroulent en milieu hospitalier, elles tombent dans le cadre du faux raisonnement de Berkson, c'est-à-dire sont sujettes à l'effet des changements dans les politiques et des taux d'admission de l'établissement.
- un biais de mesures est possible, y compris par la remémoration sélective ou l'erreur de classification (des cas classés avec les témoins, et réciproquement). Il existe aussi l'effet de Hawthorne, selon lequel par le fait des interrogatoires répétés, les répondants sont influencés par le fait d'être étudiés.
- Les études cas-témoins sont incapables de révéler d'autres états liés au facteur de risque : par exemple, dans une étude des effets secondaires des contraceptifs oraux, il faut connaître d'avance ces effets secondaires pour pouvoir établir un plan d'étude cas-témoins.

2.5.2 *Étude de cohorte prospective (enquête exposés/non exposés)*

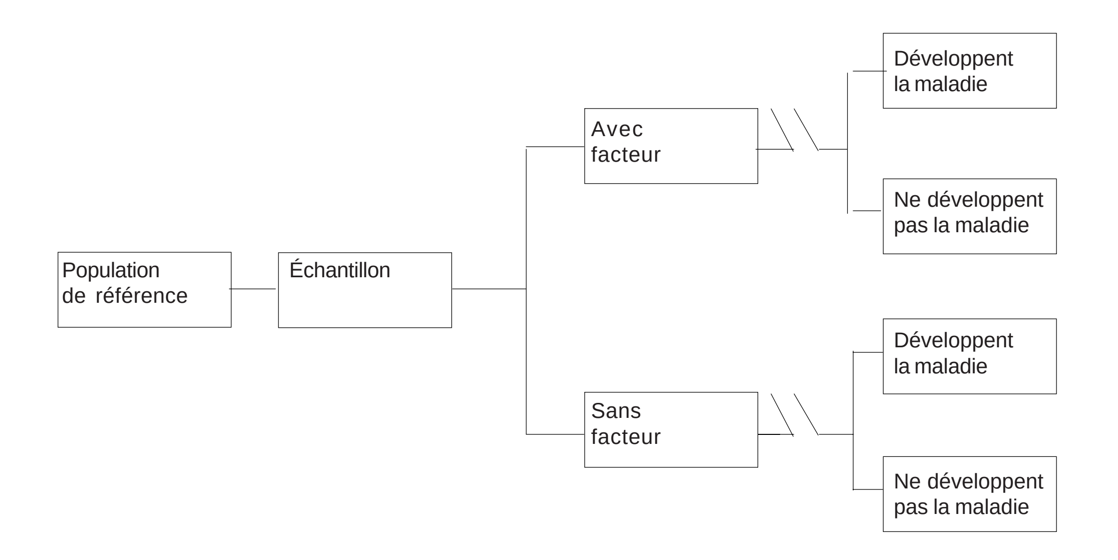
La stratégie classique des études de cohorte est de prendre au départ une population de référence (ou un échantillon représentatif de celle-ci), dont certains individus présentent des caractéristiques ou des attributs d'intérêt pour l'étude (groupe exposé), tandis que d'autres individus ne les présentent pas (groupe non exposé). Les deux groupes doivent être exempts de la ou les pathologie(s) en considération au commencement de l'étude. L'observation des deux groupes se poursuit sur une période donnée afin de découvrir pour chaque groupe son risque de développer la ou les pathologie(s) objet de l'étude. Cette démarche est illustrée schématiquement dans la figure 2.2.

Caractéristiques du plan d'étude

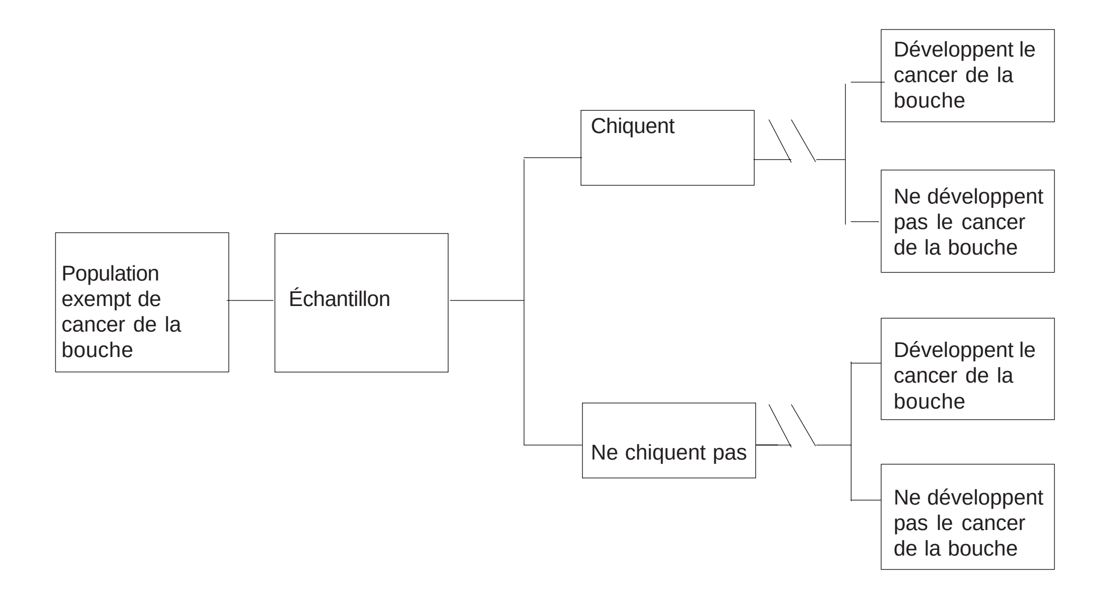
a. Sélection d'une cohorte :

- Une cohorte appartenant à une même communauté, d'âge et de sexe spécifiques ;
- Une cohorte ayant le même facteur d'exposition : radiologues, fumeurs, utilisatrices de contraceptifs oraux ;
- Une cohorte ayant la même année de naissance : écoliers de première année ;

FIGURE 2.2 PLAN D'ÉTUDE D'UNE ENQUÊTE DE COHORTES (PROSPECTIVE)



Exemple



- Une cohorte ayant la même profession : mineurs ; militaires ;
- Une cohorte ayant le même état civil (marié, célibataire…) ;
- Une cohorte de même diagnostic ou de même traitement : cas traités par radiothérapie, par chirurgie, par traitement hormonal.

La procédure habituelle est de situer ou d'identifier la cohorte, qui peut être la population totale d'une région ou un échantillon de celle-ci.

b. Données à recueillir :

- Données sur l'exposition considérée dans les hypothèses de l'étude ;
- Données sur le résultat considéré dans les hypothèses de l'étude ;
- Caractéristiques de la cohorte qui risquent de confondre l'association étudiée.

c. Méthodes de collecte des données :

On emploie différentes méthodes, qui doivent se prolonger dans le temps, pour recueillir les données mentionnées ci-dessus. Ces méthodes comprennent :

- Les enquêtes avec interrogatoires et des procédures de suivi ;
- Les dossiers médicaux qui sont contrôlés au cours du temps ;
- Les examens médicaux et les essais de laboratoire ;
- Regroupement des archives avec les ensembles de données d'exposition et avec les ensembles de données de résultat : par exemple, données sur le travail passé dans les mines avec les données de mortalité des archives nationales de mortalité.

Dans une étude de cohorte classique, on effectue souvent une enquête transversale préalable afin d'exclure les individus qui présentent déjà le résultat considéré (maladie) et d'identifier la cohorte exempte de la maladie.

Mesures de fréquence.

Dans les études de cohorte on utilise couramment deux méthodes pour mesurer l'incidence de la maladie (état pathologique) étudiée :

a. Incidence cumulée

Cet indicateur de la fréquence d'une maladie est basé sur la population totale à risque qui était, au commencement de l'étude, exempte de la maladie étudiée. On calcule l'incidence de la maladie pour chaque niveau d'exposition au facteur de risque, l'incidence étant le nombre de cas ou d'événements nouveaux au cours de la période d'observation, rapporté à la population totale à risque au cours de la même période.

La mesure d'incidence donne une estimation de la probabilité ou du risque de développer la maladie chez tous les membres du groupe, inclus dans l'étude à son commencement, qui étaient susceptibles de développer la maladie. Comme la mesure est obtenue par le cumul de tous les nouveaux cas dans la population totale à risque, on a adopté le terme de 'incidence cumulée'. L'incidence cumulée est une proportion mais n'est pas un taux. Elle peut varier de 0 à 1, c'est-à-dire qu'entre 0 % et 100 % de la population à risque peut développer la maladie.

Cette mesure de la fréquence de la maladie se calcule comme si la même période d'observation s'appliquait à toutes les unités ou à tous les individus de la population, mais les nouveaux cas qui ont développé la maladie ne font plus partie de la population à risque.

b. Densité d'incidence, ou taux d'incidence, ou incidence instantanée (approche personne-temps)

Cette approche améliore la mesure classique de l'incidence puisqu'elle tient compte non seulement du nombre d'individus observés mais également de la durée de l'observation de chaque individu. Ainsi, si l'observation de 30 individus se déroule de la façon suivante : 10 pendant deux ans, 5 pendant trois ans, et 15 pendant quatre ans, leurs parts respectives sont de (10x2)+(5x3)+(15x4) soit un total de 95 personnes-année d'observation. Cette dernière valeur devient le dénominateur alors que le numérateur est le nombre de nouveaux cas observés dans le groupe au cours de la période spécifiée. On obtient

ainsi un taux d'incidence exprimé en personnes par année, qui s'appelle la densité d'incidence (ou incidence instantanée). La valeur personnes par année ne correspond pas à un nombre défini de personnes : 400 personnes/année d'observation peut correspondre à 400 personnes observées pendant une année ou 40 personnes observées chacune pendant 10 ans. Cette mesure a deux inconvénients : il est souvent difficile de déterminer le moment précis de l'apparition de la maladie ; la maladie ne progresse pas nécessairement à taux constant au cours du temps.

Les mesures essentielles utilisées avec profit dans les études de cohorte sont le risque relatif (RR), le risque attribuable (RA), le risque attribuable dans la population (RAP), et le risque attribuable chez les exposés ou la fraction étiologique (FE). Ces mesures seront traitées en détail au chapitre 7.

Avantages des études de cohorte

Parmi les avantages d'une étude de cohorte par rapport à une étude cas-témoins, on peut citer :

- Comme la population à risque est bien définie, les études de cohorte permettent une mesure directe du risque relatif de développer l'état pathologique chez la population exposée au facteur de risque par rapport à la population non exposée à ce facteur, grâce aux mesures d'incidence calculées séparément pour chaque population.
- Dans une étude de cohorte, on sait que la caractéristique ou facteur de risque précède l'apparition de la maladie, puisque tous les sujets sont exempts de la maladie au commencement de l'étude. Ceci est une condition nécessaire (mais non suffisante) pour conclure à une relation de cause à effet.
- Étant donné que la présence ou l'absence du facteur de risque est constatée avant l'apparition de la maladie, on ne risque pas d'introduire un biais par le fait que le sujet apprend son état pathologique, comme cela se produit dans les études cas-témoins.
- Il y a aussi un moindre risque de problèmes de survie sélective ou de remémoration sélective, bien qu'un biais lié à la sélection ne soit pas totalement écarté puisque

certains sujets qui tombent malades au début de l'étude ne sont plus pris en considération.

- Les études de cohortes peuvent identifier d'autres maladies éventuellement associées au même facteur de risque.
- Contrairement aux études cas-témoins, les études de cohorte permettent d'estimer des risques attribuables, indiquant ainsi la part absolue de la maladie attribuable au facteur de risque.
- En prenant un échantillon respectant les règles de probabilité dans la population de référence, il est possible d'extrapoler de l'échantillon à la population de référence avec un degré de précision connue.

Inconvénients des études de cohorte

Parmi les inconvénients des études de cohorte on peut citer :

- Ces études sont de longue durée ce qui pose un problème de faisabilité ; elles sont relativement peu efficaces pour l'étude de pathologies rares.
- Elles sont exigeantes en temps, en personnel, en locaux, et en planification de suivi des patients.
- La taille des échantillons requise pour une étude de cohorte est très grande ; en particulier pour des pathologies rares, il est difficile de constituer et de gérer des échantillons de la taille nécessaire.
- Le problème le plus grave est celui de l'attrition, ou la perte d'effectif dans les groupes exposés et non exposés au cours de la durée de l'étude par suite de migration ou de refus de continuer de participer à l'étude. L'attrition peut entacher la validité des résultats, si elle a pour effet de rendre les échantillons moins représentatifs ou si les patients qui participent au suivi sont différents de ceux qui ont abandonné. Plus la perte d'effectif est élevée (supérieure à 10-15 %) plus grand sera le risque de résultats biaisés.
- Le risque d'attrition existe aussi pour les chercheurs. Ils peuvent se désintéresser de l'étude, changer d'activité, ou se consacrer à un autre projet de recherche.

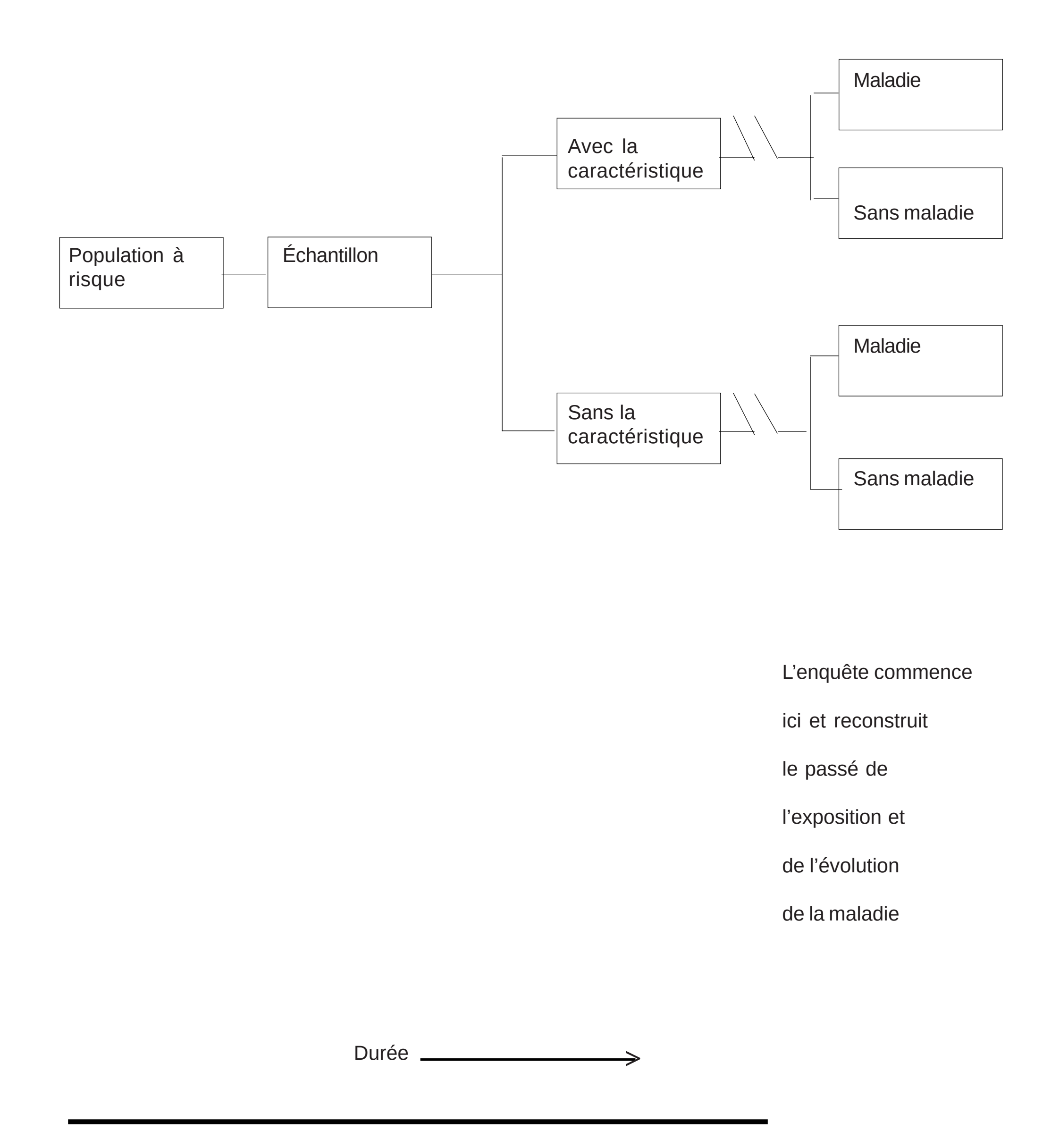
- Au cours d'une longue période, on assiste à beaucoup de changements de l'environnement, chez les personnes comme dans la nature de l'intervention, et ceux-ci peuvent créer une confusion en ce qui concerne l'association ou le risque attribuable.
- Au cours d'une longue période, le protocole de l'étude peut influencer le comportement des patients étudiés de façon à modifier l'évolution de la maladie (effet Hawthorne). Cet effet se produit surtout dans les études où il y a beaucoup de contacts avec les participants, par exemple dans les études de régime ou de contraception. En réaction aux interrogatoires répétés, les participants modifient leur régime ou changent de méthode de contraception. Les changements de comportements posent aussi un problème sérieux dans les sondages d'opinion, les études d'acceptabilité et les enquêtes de nature psychologique, comme les études sur les séquelles psychologiques de la stérilisation.
- Un problème éthique très préoccupant peut se poser si l'on constate que le surnombre de cas de maladies de la population exposée est très significatif avant la fin de la période de suivi.

Il faut souligner que, même si une étude de cohorte est proche de l'essai randomisé (expérience) du point de vue de sa puissance épidémiologique, elle peut avoir des problèmes de validité. Il faut prendre soin de s'assurer qu'elle satisfait aux autres exigences de la recherche épidémiologique, en particulier pour ce qui concerne le choix de l'échantillon, la constitution des groupes de comparaison, le traitement des données manquantes, la mise en oeuvre de méthodes statistiques appropriées, et d'autres exigences de base d'un plan de recherche solide.

2.5.3 Étude de cohorte historique

Dans une étude de cohorte prospective les chercheurs, ou leurs remplaçants, sont normalement présents depuis le commencement et jusqu'à la fin de la période d'observation. On peut conserver les avantages de l'étude de cohorte sans la contrainte de la présence permanente des chercheurs et sans la nécessité d'attendre longtemps pour la collecte des données par l'adoption d'une étude de cohorte historique. La figure 2.3 représente un plan d'étude de cohorte historique.

FIGURE 2.3 PLAN D'ÉTUDE D'UNE ENQUÊTE DE COHORTES HISTORIQUE



Une étude de cohorte historique n'est possible que si des archives ou des données disponibles permettent de reconstituer une cohorte exposée à un facteur de risque incriminé et de faire le suivi de sa mortalité ou de sa morbidité au cours du temps. Autrement dit, bien que le chercheur n'ait pas assisté à l'identification initiale du facteur de risque, il reconstitue à partir des archives les populations exposées et non exposées, et poursuit l'étude comme il le ferait pour une étude suivie depuis le commencement.

Les études de cohorte historiques partagent plusieurs des avantages de l'étude de cohorte prospective. En fait, si toutes les conditions sont satisfaites, une étude de cohorte historique s'affranchit des inconvénients de coût et de durée de l'étude prospective. Elle a néanmoins d'autres inconvénients :

- Certaines des variables pertinentes peuvent manquer dans les dossiers d'origine.
- Il peut être difficile de prouver que la population étudiée était exempte de la pathologie au commencement de l'étude de comparaison. Ce problème ne se pose pas, toutefois, si l'indicateur de la maladie est le décès.
- Des problèmes d'attrition se posent avec la perte d'archives, des dossiers incomplets, ou des difficultés pour retrouver tous les sujets de la population d'origine pour la poursuite de l'étude.
- Une telle étude exige un esprit inventif pour identifier les populations adaptées et acquérir des informations fiables concernant l'exposition et d'autres facteurs pertinents. On peut citer parmi de tels groupes de population les membres d'une mutuelle d'assurance sociale, les militaires, les travailleurs de l'industrie (comme les mineurs), les membres des syndicats professionnels, des syndicats ouvriers, etc.

2.5.4 Étude de cohorte pronostique

Les études de cohorte pronostiques sont un type spécial d'étude de cohorte utilisé pour identifier des facteurs qui peuvent influencer le pronostic après un diagnostic ou un traitement. Ce sont des études de suivi caractérisées par le fait que :

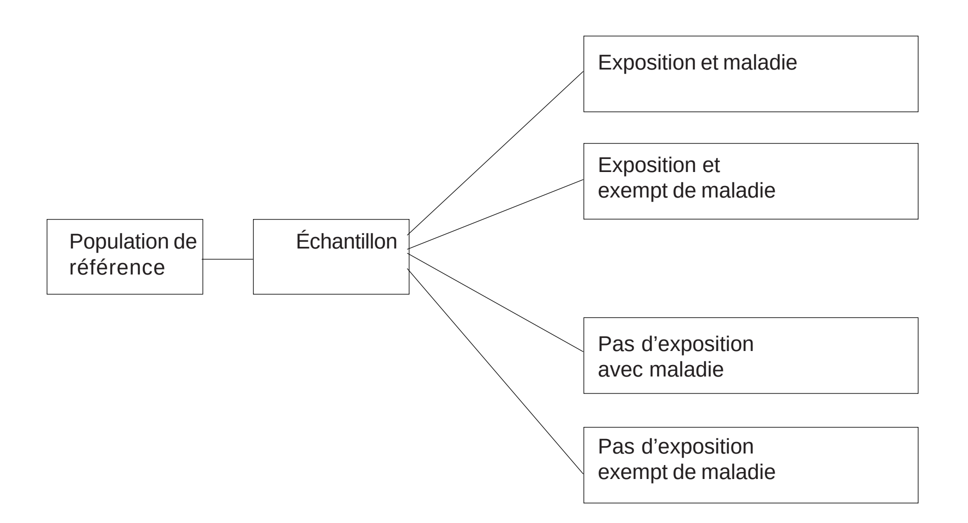
- La cohorte est composée de cas diagnostiqués à une date précise, ou traités à une date précise par une intervention médicale ou chirurgicale, un programme de rééducation, ou de réadaptation psychologique ou professionnelle.

- Par définition, ces cas ne sont pas exempts de la maladie concernée, comme dans l'étude de cohorte classique (mais ils sont exempts du "résultat concerné").
- Le résultat concerné est en général la survie, la guérison, l'incapacité, la réadaptation professionnelle, ou la rechute.

2.5.5 Enquête analytique transversale

Dans une enquête analytique transversale, le chercheur mesure l'exposition et la maladie simultanément sur un échantillon représentatif de la population. En prenant un échantillon représentatif, il est possible d'extrapoler les résultats obtenus pour l'échantillon à la population dans son ensemble. Les études transversales mesurent l'association entre la variable exposition et la maladie présente (prévalence), alors que les études de cohorte mesurent le taux de progression de la maladie (incidence). Les maladies rares, les états pathologiques de courte durée, les maladies à létalité élevée, peuvent échapper à l'image instantanée saisie par l'enquête transversale. Ces enquêtes transversales sont mieux adaptées à la mesure de la relation entre des caractéristiques semi-permanentes des individus et des maladies chroniques ou états pathologiques stables.

FIGURE 2.4 PLAN D'ÉTUDE D'UNE ÉTUDE TRANSVERSALE



Plan d'étude

La figure 2.4 représente le plan d'une enquête transversale. A partir d'une population de référence on prend un échantillon randomisé. On recueille en même temps les données relatives au facteur ou à la caractéristique de risque et à l'état pathologique.

Avantages de l'enquête transversale

Parmi les avantages des enquêtes transversales on peut citer :

- Le grand avantage des enquêtes transversales comparées aux études cas-témoins est le fait qu'elles disposent au départ d'une population de référence d'où elles prélèvent les cas et les témoins.
- Elles peuvent être de courte durée, donc moins coûteuses que des études prospectives.
- Elles constituent la première étape d'une étude de cohorte prospective pour dépister et éliminer les cas présentant déjà l'état pathologique.
- Elles fournissent une grande quantité de données très utiles pour la recherche sur les systèmes de santé.
- Elles permettent de formuler un énoncé du risque mais qui manque de précision.

Les inconvénients de l'enquête transversale sont les suivants :

- Elles ne permettent pas une estimation directe du risque.
- Elles sont sujettes au biais lié à la survie sélective.
- Etant donné que l'exposition et la maladie sont mesurées au même moment au cours du temps, il n'est pas possible de déterminer la séquence temporelle (c'est-à-dire si l'exposition ou la présence d'une caractéristique précède l'apparition de la maladie ou de l'état pathologique).

2.5.6 Etudes écologiques

Dans les études écologiques, le sujet de l'observation est un agrégat, un secteur administratif, un îlot urbain, une ville, un pays, etc. Ces études peuvent être :

- descriptives

- cas-témoins
- transversales
- de cohortes
- expérimentales.

Des formes particulières d'études écologiques sont traitées ci-après.

Analyse de l'agrégat des chiffres nationaux

Ces études consistent à faire l'analyse de l'agrégat des chiffres sur la corrélation entre un facteur étudié et une maladie (ou la mortalité due à une cause spécifique) dans le lieu géographique concerné. Elles ne donnent pas d'information sur la situation d'exposition des individus qui souffrent ou sont décédés de la cause spécifique. C'est le niveau d'exposition pour l'unité géographique ou le pays qui sert de mesure de remplacement pour tous les individus de l'unité géographique ou du pays. Parmi les exemples on peut citer :

- la corrélation écologique de la consommation de cigarettes par habitant et le nombre de décès imputables au cancer du poumon
- la corrélation écologique de la dureté de l'eau et le nombre de décès par maladies cardio-vasculaires
- cartographie de la fréquence du cancer dans un pays et son interprétation par les responsables nationaux de la recherche sur le cancer
- Corrélation écologique du taux de natalité et de l'activité salariée des femmes.

Etudes écologiques par séquences chronologiques

Une variété d'étude écologique ajoute un aspect chronologique en examinant, toujours sous forme d'agrégat, si l'introduction d'un nouveau facteur dans une zone géographique a été associée à une augmentation de la morbidité ou de la mortalité, ou si une intervention sanitaire dans une zone géographique a diminué la morbidité ou la mortalité. Un bon exemple est l'étude des certificats de décès des femmes américaines en âge de procréer entre 1961 et 1966 (Markush et Siegel, 1969) pour rechercher si une augmentation de la mortalité féminine par thrombo-embolie a suivi l'introduction des contraceptifs oraux en 1960-61.

Inconvénients et biais des études écologiques

L'intérêt de ces études est de permettre de formuler des hypothèses et de servir de méthode d'étude préliminaire et rapide d'associations. Elles ne peuvent pas servir de base pour établir une inférence de causalité. Leur plus grand défaut est le danger d'un faux raisonnement écologique, lorsque les caractéristiques de l'unité géographique sont attribués à tort aux individus. D'autres sources de confusion existent, car de nombreux facteurs de risque ont tendance à se regrouper dans certaines zones géographiques. A titre d'exemple, la pollution de l'air, l'industrie lourde, le vieillissement de la population, et le surpeuplement sont tous associés aux grandes villes. La présence de l'industrie lourde peut avoir peu ou pas de lien avec le décès d'un citadin par maladie cardiaque.

2.6 Comparaison des trois principales stratégies analytiques

Les attributs essentiels des trois principales stratégies, l'étude cas-témoins, l'étude de cohorte et l'enquête transversale, sont résumés dans le Tableau 2.2. On notera qu'une expérience (un essai clinique, par exemple) présente les mêmes caractéristiques qu'une étude de cohorte prospective, sous réserve que la variable exposition (en général une intervention) est attribuée volontairement au groupe expérimental (groupe exposé).

2.7 Choix de la stratégie

Le Tableau 2.3 énumère les éléments de base qui déterminent le choix de l'une des stratégies de recherche.

TABLEAU 2.2 COMPARAISON DES TROIS STRATÉGIES ANALYTIQUES

Attribut	Type de stratégie analytique		
	Cohorte	**Cas-témoins**	**Transversale**
Classification de la population	Population exempte de la maladie, avec ou sans la caractéristique	Cas avec la maladie avec ou sans la caractéristique ; et témoins	Population sans identification de la maladie ou de la caractéristique
Échantillon représentatif	Sans la maladie	Indétérminé : la population source des cas est inconnue	Survivants à un moment donné ou pendant une période donnée
Séquence temporelle	Prospective ou historique	Rétrospective	Contemporaine ou historique
Fonction	Compare les taux d'incidence chez les exposés et les non exposés	Compare la prévalence de l'exposition chez les cas et chez les témoins	Relève en même temps l'association entre l'exposition et la maladie
Résultat	Incidence de la la maladie chez les exposés et les non exposés	Prévalence de l'expo-sition chez les cas et chez les témoins	Prévalence de la maladie chez les exposés et les non exposés
Mesure de risque	Risque relatif Risque attribuable	Rapport de chances (Odds Ratio) OR	Taux de prévalence (estimation approxi-mative du risque relatif par OR)
Degré de preuve de causalité	Élevé	Exige une analyse plus approfondie	À titre indicatif
Biais	Facile à traiter	Plus compliqué et souvent très difficile à traiter	Parfois très difficile à traiter

TABLEAU 2.3 CHOIX D'UNE STRATÉGIE

Critère	Cohorte	Cas-témoins	Transversale
Pathologie rare	Peu pratique	Biais	Ne convient pas
Pour déterminer un risque précis	Meilleur choix	Ne donne qu'une estimation	Ne donne que la prévalence relative, pas l'incidence
Pour vérifier que l'exposition précède la pathologie	Meilleur choix	Ne convient pas	Ne convient pas
Pour des buts administratifs	Ne convient pas	Ne convient pas	Meilleur choix
Si l'attrition pose problème	Ne convient pas	Attrition minimale en règle générale	Attrition possible avant l'étude
Si la survie sélective pose problème	Meilleur choix	Ne convient pas	Ne convient pas
Si tous les facteurs ne sont pas connus	Meilleur choix	Ne convient pas	Moins adapté
Durée et coût	Le plus coûteux	Le moins coûteux	Intermédiaire

2.8 Références et pour en savoir plus

Doll, R. and Hill, A. B. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Brit Med J 1952;2.

Gibson R. W. [et.al.]. Leukemia in children exposed to multiple risk factors. N England J of Med 1968; 279: 906-909.

Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L. and Morgenstern, H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. London: Lifetime Learning Publications, 1982.

Markush, R. and Siegel, D. Oral contraceptives and mortality trends from thromboembolism in the United States.
Amer J Public Health, 1969; 59: 418-434.

Schlesselman, J. J. Case-control studies. New York: Oxford University Press, 1982.

Chapitre 3

Études épidémiologiques descriptives

3.1 Introduction

Comme on l'a vu dans le Chapitre 2, on conduit habituellement une étude épidémiologique descriptive comme préalable à l'étude analytique qui teste des hypothèses. Dans les études descriptives, on étudie la morbidité ou la mortalité dans la population, et leur occurrence et leur répartition au sein des groupes de population en fonction (1) des caractéristiques des individus, (2) des caractéristiques de lieu et (3) des caractéristiques de temps.

On recense le nombre des événements (mortalité ou morbidité) et on identifie la population à risque. Le calcul des pourcentages, des taux et des proportions sont des mesures de la probabilité de ces événements. Il faut prendre soin d'utiliser les mesures appropriées et les bons "dénominateurs" pour déterminer ces mesures de probabilité. On procède ensuite à la comparaison des mesures de probabilité pour différents sous-groupes de la population pour identifier les variables (temps, lieu et personne) qui pourraient expliquer la variabilité de la mortalité et la morbidité au sein des groupes de population et entre ces groupes. Dans ce chapitre, on traite des problèmes majeurs rencontrés dans la réalisation d'une étude descriptive.

3.2 Les différents types d'études descriptives

Séries de cas

Ce type d'étude est basé sur les constatations relatives à une série de cas d'une pathologie donnée ou à une série de cas traités, sans désignation spécifique d'un groupe témoin. Le nombre de cas

de la maladie constitue le numérateur dans l'étude, donc celle-ci ne doit pas servir pour faire une évaluation de risques.

Quelquefois la répartition des cas en fonction de différences importantes des variables de temps, de lieu et d'individu, fournit déjà une indication quant aux causes potentielles, ce qui peut conduire à des études descriptives plus détaillées permettant de formuler des hypothèses. On procédera alors à une étude analytique formelle pour tester ces hypothèses. À titre d'exemple, la première étude sur le SIDA concernait une série de cas à San Francisco ; la distribution des cas était limitée presque exclusivement aux hommes homosexuels, ce qui conduisit à suspecter une relation causale avec les comportements sexuels. Quand on signale une série de cas de choléra dans une région particulière d'un pays, une première classification de la série de cas fournit souvent une indication sur l'origine potentielle de l'épidémie que des études analytiques ultérieures permettront de confirmer ou d'infirmer.

Diagnostic ou évaluation des besoins de santé publique

Ce type d'étude nécessite la collecte de données sur la situation actuelle concernant les problèmes sanitaires, programmes de santé, progrès réalisés, contraintes, couches sociales, forces vives, noyaux de résistance ou de forte prévalence ou groupes particulièrement exposés. Son but est d'identifier les besoins et de fournir les données de base qui orienteront les études complémentaires ou les actions à mener.

Une description des problèmes communs à un sous-groupe particulier de la population (par exemple les SDF) et des moyens disponibles pour venir en aide à cette population peut déboucher sur une action collective pour sensibiliser le public et pour mobiliser les ressources de la collectivité pour résoudre ces problèmes.

Description épidémiologique de l'occurrence d'une maladie

On adopte souvent l'approche descriptive à cette fin. Il faut recueillir des données sur le nombre de cas et sur la répartition de la maladie dans des populations en fonction de certaines caractéristiques spécifiques des individus (par exemple, âge, sexe, niveau d'instruction, consommation de tabac, religion, profession, catégorie sociale, état civil, santé, personnalité) ; en fonction du lieu (rural ou urbain, local, régional, national, international) ; et en fonction du facteur temporel (épidémique, saisonnier, cyclique, séculaire). Une description peut porter aussi sur des caractéristiques familiales : rang de naissance,

nombre d'enfants, taille de la famille, âge maternel, espacement des naissances, ou type de famille.

C'est en fait l'emploi le plus fréquent de l'étude épidémiologique descriptive. Les mesures de l'occurrence de la maladie, par exemple l'incidence et la prévalence, ou la mortalité, sont généralement signalées en provenance de plusieurs circonscriptions administratives. Un examen approfondi de ces statistiques descriptives permet de formuler des hypothèses qui seront ensuite testées à l'aide d'études analytiques. Le choix des indicateurs est important pour la détermination des "risques", et sera traité plus loin dans ce chapitre.

Enquêtes transversales descriptives ou enquêtes de population

Comme son nom l'indique, une enquête transversale nécessite la collecte de données sur une coupe transversale d'une population, qui peut être la population totale ou une partie (échantillon) de cette population. Beaucoup d'études transversales ne cherchent pas à tester une hypothèse concernant une association, et appartiennent donc à la catégorie des études descriptives. Elles fournissent un taux de prévalence à un moment donné dans le temps (prévalence ponctuelle) ou sur une période de temps (prévalence périodique). La population à risque, objet de l'étude, sert de dénominateur pour le calcul des taux de prévalence.

Dans ce type d'étude descriptive on retrouve les enquêtes d'évaluation de la répartition d'une maladie, d'une incapacité, d'un état pathologique, du niveau de vaccination, de l'état nutritionnel, de l'état physique, de l'intelligence et ainsi de suite. On peut suivre le même plan d'étude dans la recherche sur les systèmes de santé pour décrire la "prévalence" par certaines caractéristiques - la tendance d'utilisation des services de santé et de l'observance - ou dans des sondages d'opinion. Une pratique généralisée dans les services de planification familiale entre autres est l'enquête KAP (enquête sur les connaissances, les attitudes et la pratique).

Études descriptives écologiques

Lorsque l'unité d'observation est un agrégat (par exemple, une famille, un clan ou une école) ou une unité écologique (un village, une ville ou un pays) l'étude devient une étude descriptive écologique.

Comme nous l'avons déjà souligné, en règle générale le test d'hypothèse n'est pas un objectif de l'étude descriptive. Cependant, dans certaines des études citées plus haut (enquêtes transversales,

études écologiques) un test d'hypothèse peut trouver sa place. D'autre part, la description des données fait partie intégrante de l'étude analytique.

3.3 Mesures de l'incidence et de la prévalence

Ces mesures de la répartition de l'occurrence de la maladie sont certainement les indicateurs les plus utilisés pour caractériser la morbidité de la population. L'incidence mesure l'apparition des nouveaux cas d'une maladie, et la prévalence mesure tous les cas de la maladie présents au temps défini dans l'étude.

3.3.1 L'incidence à partir des études longitudinales

L'incidence est une mesure de la fréquence d'apparition de nouveaux cas de la maladie, et du taux de développement de la maladie chez les personnes exemptes de la maladie, pendant une période d'observation déterminée. En règle générale, l'observation porte sur une période d'une année. Les principaux aspects de cette mesure sont les suivants :

- la nécessité de définir la population concernée ; on l'appelle souvent la cohorte initiale ;
- toutes les personnes de la cohorte initiale doivent être exemptes de la maladie ;
- une période d'observation doit être spécifiée ;
- toutes les personnes doivent être suivies pendant la période d'observation spécifiée ;
- si l'on constate un suivi incomplet (certaines personnes suivies pendant une durée inférieure à la période spécifiée), on doit ajuster les évaluations des taux d'incidence de manière appropriée (c'est-à-dire, on doit utiliser la densité d'incidence plutôt que l'incidence cumulée).

On utilise habituellement deux mesures de l'incidence dans les études descriptives : l'incidence cumulée et la densité d'incidence. Quand tous les individus d'une population donnée ont été suivis pendant la période spécifiée, le nombre de nouveaux cas divisé par la population totale donne l'incidence cumulée. Il s'agit d'une proportion qui est une mesure du risque de contracter la maladie dans cette population au cours de la période donnée.

Si les périodes de suivi diffèrent en fonction des différentes personnes, le dénominateur du calcul ci-dessus est remplacé par le terme personne-temps (par exemple, si 100 personnes sont suivies pendant 6 mois, et 100 personnes sont suivies pendant un an, l'observation totale porte sur 1 800 personnes-mois ou 150 personnes-année). L'indicateur qui en résulte s'appelle la densité d'incidence[1], et donne une estimation de la "probabilité instantanée" de contracter la maladie dans cette population.

La classification par taux d'incidence des différentes catégories de personnes, des lieux et des temps, est un moyen utile pour identifier les causes potentielles de la variation de l'incidence (les facteurs de risque), qui serviront éventuellement pour vérifier ou consolider les résultats dans des études ultérieures.

3.3.2 L'utilisation des taux d'incidence pour la surveillance

Traditionnellement, les organismes de santé utilisent les taux d'incidence pour des besoins de la surveillance. On calcule les taux annuels d'incidence et on dresse des courbes des variations qui permettent d'analyser les tendances et d'identifier les zones à problème éventuelles. Par exemple, si le taux annuel d'incidence de la tuberculose est stable depuis longtemps, et qu'une certaine année on note une hausse brutale, on peut entreprendre des études pour rechercher les causes de ce changement et mettre en oeuvre des actions préventives.

Pour certains événements récurrents, comme le rhume banal, les allergies ou l'asthme, on utilise pour le numérateur le nombre des "épisodes" plutôt que le nombre des "cas". Parfois, le terme de "taux de crises" est utilisé pour ce taux d'incidence. (Voir J. Last. Dictionary of Epidemiology pour les différents emplois de ces termes).

Les variations d'incidence peuvent être dues aux facteurs suivants :

- l'introduction d'un nouveau facteur de risque (par exemple les contraceptifs oraux et l'augmentation des thrombo-embolies, les additifs alimentaires et le cancer) ;
- le changement d'habitudes (par exemple l'extension du tabagisme et le cancer du poumon, l'eau fluorée et la diminution des caries dentaires) ;

[1] Ou "taux d'incidence" ou "incidence instantanée".

- la modification de la virulence des organismes responsables (par exemple, les bactéries pharmacorésistantes et les décès dus aux infections, la résistance aux médicaments dans la prophylaxie du paludisme et la recrudescence du paludisme) ;
- l'évolution dans l'efficacité des traitements ou des programmes d'intervention (par exemple la vaccination contre la rougeole a fait baisser l'incidence de la rougeole, le relâchement des campagnes contre les maladies vénériennes voit augmenter l'incidence des maladies vénériennes) ;
- la migration sélective de personnes prédisposées dans une région d'endémie.

3.4 La prévalence

La prévalence est une mesure de la situation d'une maladie dans une population à un moment précis dans le temps ou pendant une période déterminée. C'est la proportion de personnes atteintes par la maladie à ce moment ou cette période spécifique. La prévalence est une mesure très utile pour des besoins administratifs, en particulier pour déterminer la charge de travail d'un programme sanitaire. Elle est aussi utile pour le "diagnostic de santé publique", c'est-à-dire pour identifier les populations qui ont besoin de programmes particuliers ou d'une action spécifique pour empêcher la généralisation de la maladie.

Habituellement, les taux de prévalence sont obtenus par des études transversales telles que des enquêtes de santé à l'échelle nationale. Occasionnellement, ils sont basés sur les registres de déclaration des maladies (au niveau national ou spécifiques à une population). La prévalence dépend de l'incidence antérieure (I) et de la durée de la maladie (D). Quand à la fois l'incidence et la durée sont relativement stables, la prévalence est égale à : $P = I \times D$.

La prévalence peut varier au cours du temps en fonction :

- de la variation de l'incidence ;
- des modifications de la durée et de la chronicité de la maladie (par exemple il est possible que certaines maladies durent moins longtemps ou deviennent plus aiguës en raison d'un pourcentage élevé de guérison ou d'un pourcentage élevé de cas mortels) ;
- des programmes d'intervention ;
- de l'attrition sélective (par exemple une migration sélective des cas, ou des personnes prédisposées ou immunisées) ;
- des changements de classification (ceci est particulièrement

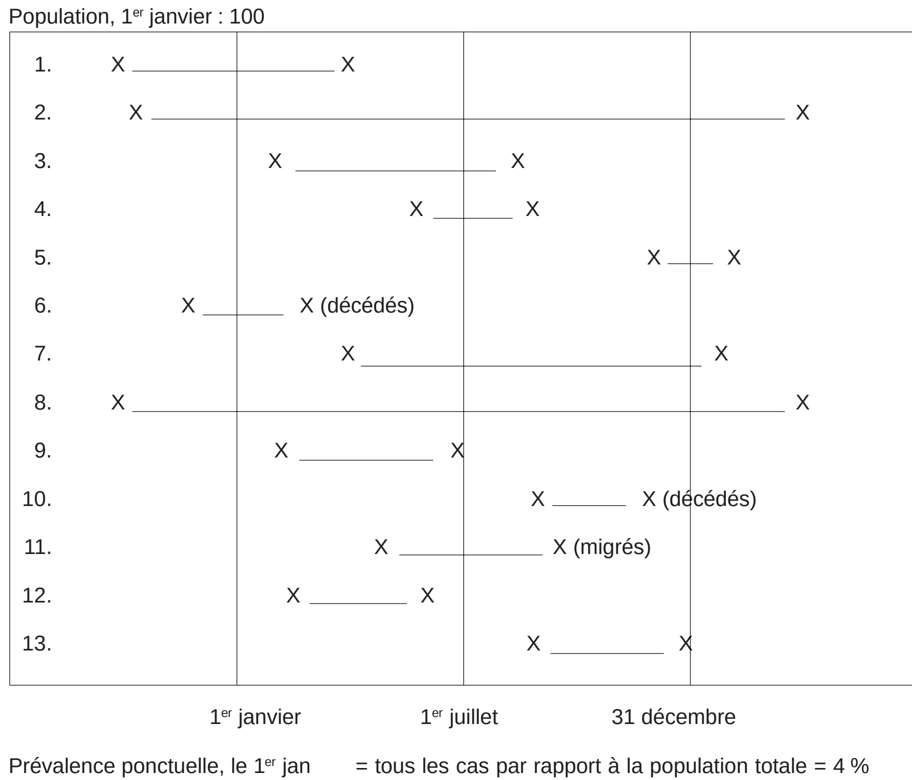
important si on utilise des statistiques nationales recueillies de façon systématique pour contrôler les tendances de la prévalence ; on modifie souvent le codage des données selon les différentes catégories de maladies, ce qui peut entraîner des variations de la prévalence dues à des erreurs de classification).

3.5 Exemples

Les exemples suivants illustrent les différences entre l'incidence et la prévalence, et le calcul des taux d'incidence et de prévalence dans des situations simples :

Exemple 1

Population, 1er janvier : 100



Prévalence ponctuelle, le 1er jan = tous les cas par rapport à la population totale = 4 %

Prévalence ponctuelle, le 1er juillet = tous les cas le 1er juillet par rapport à la population le 1er juillet = 5 / (100 - 2) = 5,1 %

Prévalence ponctuelle, le 1er déc = tous les cas le 31 décembre par rapport à la population le 31 décembre = 4 / (100 - 4) = 4,2 %

Prévalence périodique pour l'année = tous les cas de l'année rapportés à la population du milieu de l'année = (4 + 11) / (100 - 2) = 15,3 %

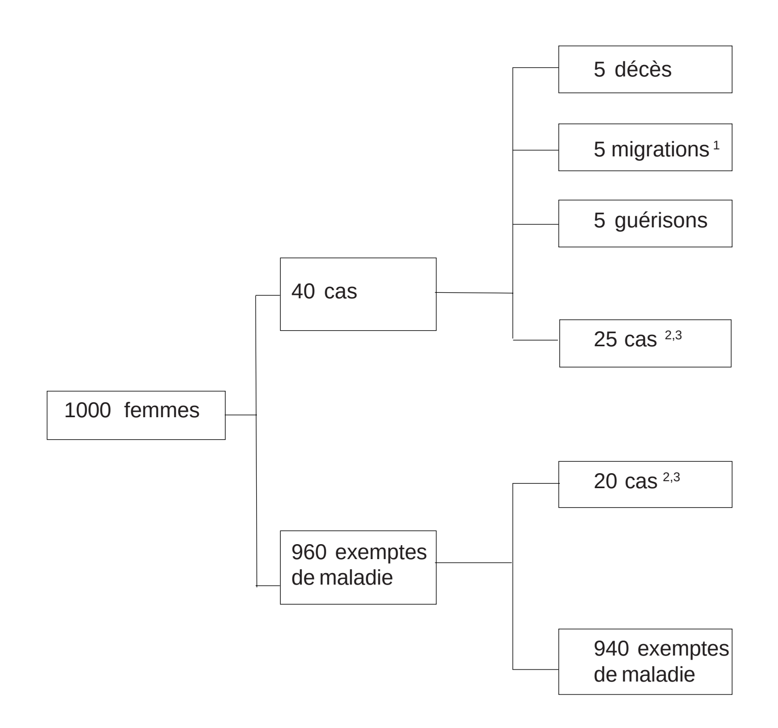
Incidence cumulée = nouveaux cas au cours de l'année / personnes exemptes de la maladie à la date du 1er janvier

= 11 / (100 - 4) = 11,5 %

Exemple 2

Une population de 1000 femmes âgées de 40 ans ou plus a subi un test de dépistage du diabète le 1er janvier 1998, et 40 cas ont été détectés. Au cours du deuxième semestre de l'année, cinq malades sont décédées, cinq ont quitté la région et cinq ont guéri. Au cours de cette même période, vingt nouveaux cas ont été decelés. On veut mesurer la morbidité imputable au diabète dans ce groupe pendant l'année 1998. L'organigramme présenté dans la figure 3.1 illustre le déroulement chronologique des événements.

FIGURE 3.1 RÉSULTATS DU DÉPISTAGE DE DIABÈTE SUR LE TAUX D'INCIDENCE



Dépistage le 1er janvier 1998 le 31 décembre 1998

[1]Attrition

[2]Cas de prévalence le 31 décembre 1998

[3]Cas d'incidence au cours de l'année 1998

Prévalence ponctuelle le 1er janvier 1998 = 40 pour 1000

Prévalence ponctuelle le 31 décembre 1998 = (25 + 20) / 990 = 45,4 pour 1000

Prévalence périodique pour l'année 1998 = (40 + 20) / 1000 = 60 pour 1000,

en supposant que l'attrition se produit uniquement pendant le deuxième semestre.

Incidence cumulée pour 1998 = 20 / 960 = 20,8 pour 1000

Exemple 3

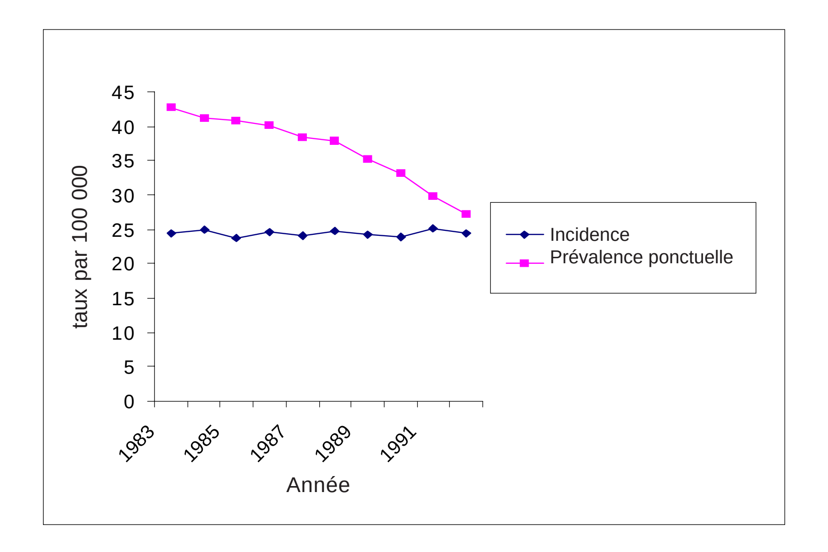
Divergence des tendances de l'incidence et de la prévalence

Supposons que les résultats du tableau 3.1 et de la figure 3.3 s'appliquent à une maladie infantile au cours de la période 1983 à 1992.

TABLEAU 3.1 INCIDENCE ET PRÉVALENCE DE LA MALADIE INFANTILE X

Année	Incidence / 100 000	Prévalence / 100 000
1983	24,5	42,8
1984	24,9	41,2
1985	23,8	40,9
1986	24,6	40,1
1987	24,1	38,4
1988	24,7	37,9
1989	24,2	35,3
1990	23,9	33,2
1991	25,1	29,8
1992	24,5	27,2

FIGURE 3.3 INCIDENCE ET PRÉVALENCE DE LA MALADIE INFANTILE X DE 1983 À 1992



Interprétation

1. La guérison de la maladie s'accélère : par exemple, un nouveau médicament a été découvert et est utilisé plus fréquemment.
2. La situation contraire se produit : le nombre de cas mortels de la maladie augmente (le taux de létalité des cas augmente) ; par exemple, une virulence accrue de la maladie, une augmentation des échecs thérapeutiques, ou une diminution de la mise en oeuvre d'un traitement efficace.
3. Il y a une augmentation des migrations sélectives des cas (peut-être pour chercher un traitement ailleurs).

Exemple 4

La graphique de la Figure 3.4 représente une maladie dont l'incidence est stable au cours du temps alors que la prévalence augmente :

FIGURE 3.4 MALADIE POUR LAQUELLE L'INCIDENCE EST STABLE ET LA PRÉVALENCE EN AUGMENTATION



rat
e
pe
r
10
0,0
00

Interprétation

1. La guérison est plus lente (la maladie devient de plus en plus chronique). Par exemple, les médicaments sont de moins en moins efficaces, ou on les utilise de moins en moins, ou la pharmacorésistance augmente.

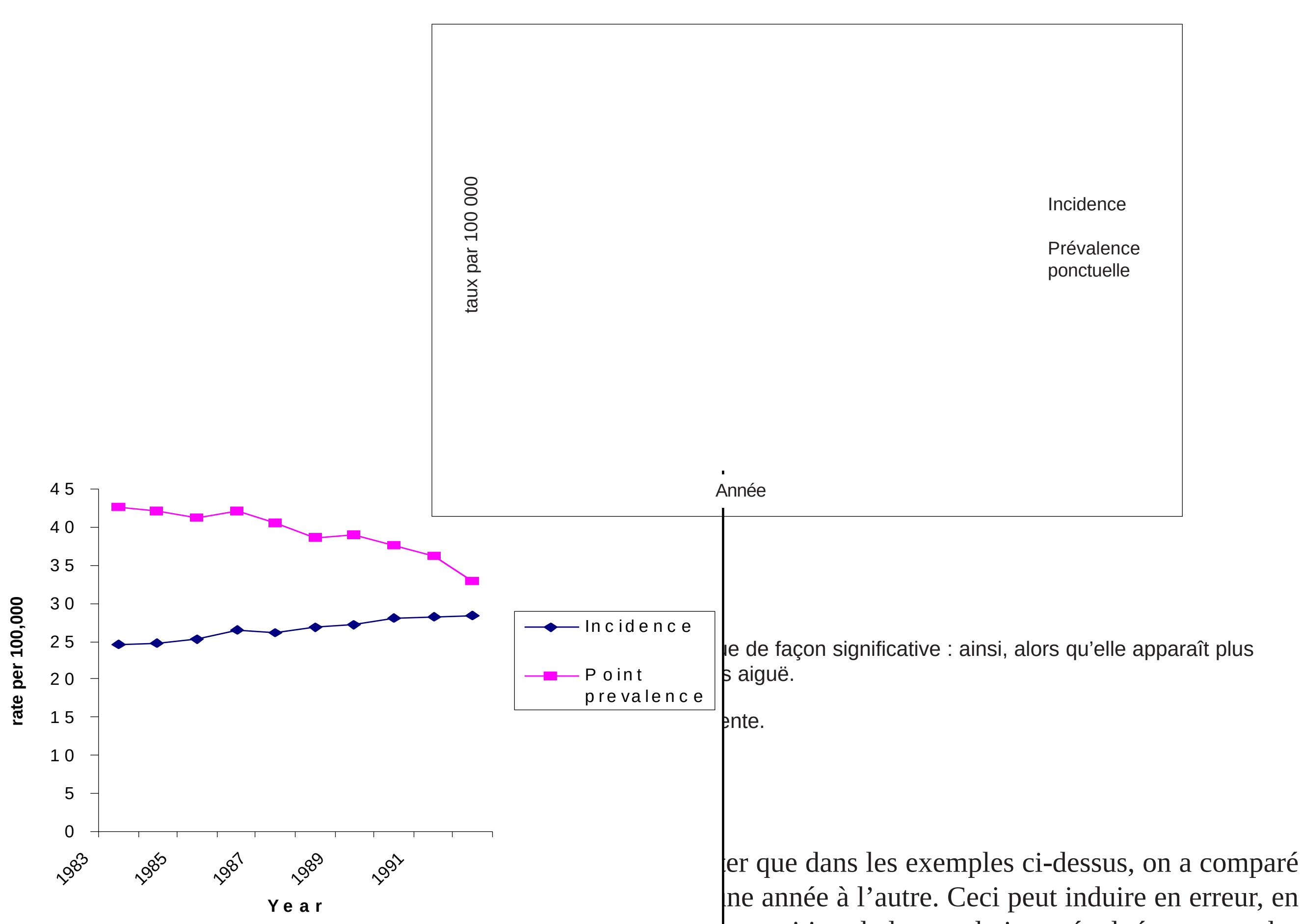
2. La létalité de la maladie diminue, grâce, par exemple, à une application plus systématique du traitement conventionnel, à la découverte d'un nouveau médicament puissant qui agit contre la progression de la maladie mais n'assure ni la prévention ni la guérison, ou la virulence de l'agent pathogène diminue.

3. Il y a une immigration sélective de cas de l'extérieur.

Exemple 5

La Figure 3.5 représente un cas où l'incidence augmente au cours du temps alors que la prévalence diminue.

FIGURE 3.5 MALADIE POUR LAQUELLE L'INCIDENCE AUGMENTE ET LA PRÉVALENCE DIMINUE



ie de façon significative : ainsi, alors qu'elle apparaît plus
s aiguë.

ente.

er que dans les exemples ci-dessus, on a comparé ne année à l'autre. Ceci peut induire en erreur, en mposition de la population a évolué au cours des années. En épidémiologie, quand on compare des taux entre différents lieux ou différentes périodes dans le temps, il est important de prendre en considération tous les changements concomitants des variables associées, principalement l'âge, le sexe et la race. On procède généralement à la "standardisation des taux" ou on utilise des modèles mathématiques multivariés ; ceci sera abordé plus loin.

Prenons l'âge en considération à titre d'exemple. La pyramide des âges peut influencer l'incidence, la prévalence et la mortalité. Par conséquent, quand on compare des populations à un moment précis dans le temps, ou la même population à différents moments dans le temps, et plus particulièrement si la pyramide des âges évolue, il faut prendre certaines dispositions pour affiner les mesures de morbidité et de mortalité. Ces dispositions comprennent :

- restriction de la comparaison des cas à une tranche d'âge (par exemple la comparaison de la fécondité des femmes âgées de 20 à 24 ans, ou la pression artérielle chez les hommes âgés de 50 à 59 ans) ;
- utilisation de taux spécifiés par âge ;
- ajustement des taux en fonction de l'âge, en utilisant une méthode directe ou indirecte d'ajustement (standardisation) ;
- appariement selon l'âge au stade de la conception de l'étude, ce qui évite la prise en compte des effets de l'âge sur les résultats ; et
- l'utilisation d'une analyse par stratification, ou un autre type d'analyse multivariée, dans laquelle l'âge est l'une des variables indépendantes prise en considération.

3.7 Références et pour en savoir plus

C.H.Hennekens, J. Buring. Epidemiology in Medicine. Little Brown and Company, Boston (1987)

R.Beaglehole, R.Bonita, T. Kjellstrom. Basic Epidemiology. WHO,Geneva (1993)

R.S.Greenberg, S.R.Daniels, W.D.Flanders, J.W. Eley, J.R.Boring. Medical Epidemiology (2nd Edition). Appleton and Lange, Norwalk (1996)

Chapitre 4

Études expérimentales et quasi-expérimentales

4.1 Introduction

Comme nous l'avons vu au Chapitre 2, le meilleur plan d'étude épidémiologique pour prouver une relation de causalité est l'étude expérimentale. On peut considérer l'expérimentation comme la démarche ultime ou décisive du processus de recherche, en tant que mécanisme pour confirmer ou rejeter la validité des idées, des suppositions, des postulats et des hypothèses concernant le comportement des sujets, ou concernant les effets sur ces sujets de certaines interventions réalisées dans des conditions bien définies. L'expérimentateur (ou le chercheur) maîtrise les sujets, l'intervention, les mesures des résultats, et impose les conditions dans lesquelles l'expérience se déroule. Plus particulièrement, l'expérimentateur définit le sujet qui sera exposé à l'intervention et celui qui ne sera pas exposé. Il procède à cette sélection de façon à réduire au minimum tout effet de biais lors de la comparaison des mesures de résultats entre le groupe exposé et le groupe non exposé.

Dans une étude expérimentale, comme dans les autres plans de recherche, il est rare que le chercheur soit en mesure d'étudier tous les éléments d'une population. Il doit extraire un échantillon de la population cible aux fins d'expérience, échantillon qui doit préserver l'intégrité de la représentativité pour permettre la généralisation à la population totale. Pour ce faire, on a recours généralement à un tirage au sort des unités à étudier, basé sur un processus de probabilité. Ce processus ne peut pas garantir la représentativité pour les échantillons de petite taille, mais avec de grandes séries on devrait disposer

d'échantillons sans biais qui sont représentatifs des populations à étudier.

Dans le domaine de la santé, la recherche fait souvent appel à l'expérience comparative où il s'agit de comparer un ou plusieurs groupes ayant subi des interventions spécifiques avec un groupe qui n'a pas été exposé à ces interventions (groupe placebo dans les essais cliniques) ou qui reçoit le meilleur traitement conventionnel. On étudie l'effet des interventions novatrices sur une ou plusieurs variables de résultat en appliquant des procédures statistiques pour comparer les groupes et pour évaluer la signification des écarts constatés lors du test statistique de l'hypothèse nulle[1]. Ce chapitre traitera de deux types d'expériences comparatives, l'essai clinique randomisé (ECR) et l'essai d'intervention de santé publique (EISP).

4.2 But de l'expérience

Le plan d'expérience permet d'assurer que nous disposons de données valides pour les besoins du test d'hypothèse dans les conditions les plus économiques possibles, autrement dit, que nous disposons d'un maximum de puissance statistique pour un minimum de coût et d'effort. Une enquête auprès de la population nous renseigne sur les caractéristiques observées et la relation entre ces caractéristiques dans la population. Cette relation reste cependant purement descriptive et n'a pas de signification causale : nous ne savons pas si la variable Y prendra telle valeur si nous modifions la variable X. Grâce à l'expérience nous pouvons vérifier s'il s'agit d'une relation causale.

L'expérience comparative est caractérisée essentiellement par le fait que :

- la seule différence entre les deux groupes est celle de l'intervention ;
- le nombre d'unités dans chacun des groupes comparatifs est suffisamment important ;
- des méthodes probabilistes appropriées permettent d'identifier la relation entre l'intervention et le résultat.

[1] L'hypothèse nulle postule qu'il n'existe pas de différence entre les populations, ou, plus exactement, que les écarts observés peuvent être imputés à la distribution d'échantillonnage, c'est-à-dire sont dus au hasard.

La réussite de l'expérience dépend du soin apporté au choix de la variable de résultat, à la sélection de l'échantillon, au processus d'affectation dans les groupes, et à l'analyse statistique. Dans la pratique, on s'écarte nécessairement des conditions idéales de l'expérimentation, mais par un choix étudié du plan d'expérience il est souvent possible de faire un ajustement statistique pour tenir compte des différences des caractéristiques de base ou d'autres anomalies dans le processus d'échantillonnage lorsqu'on fait les tests d'hypothèses.

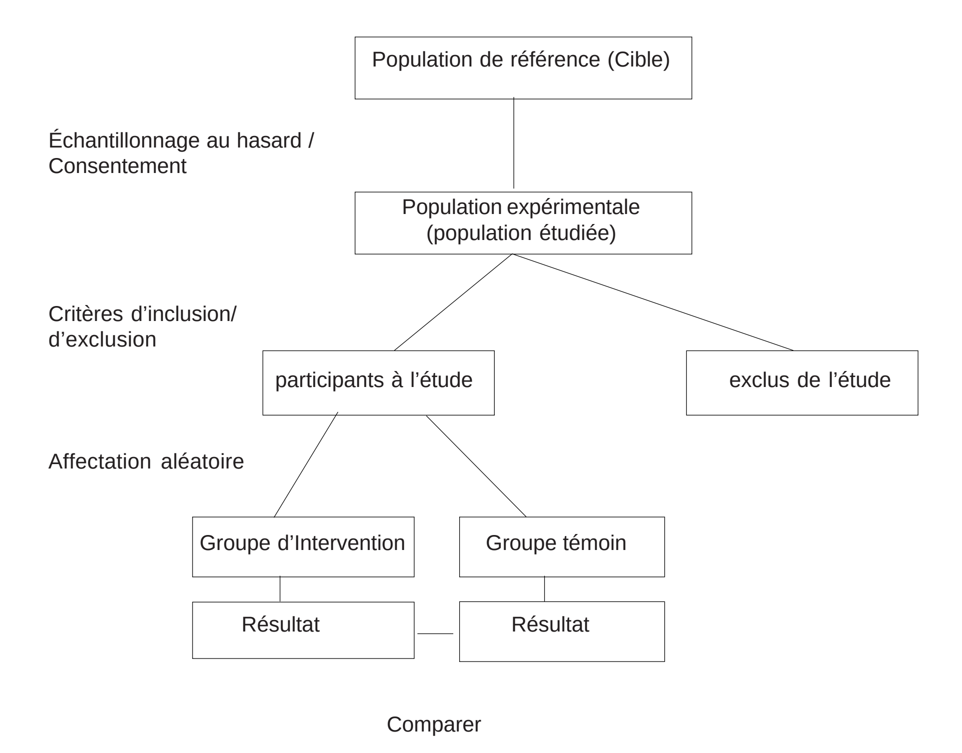
Tout en reconnaissant l'importance de l'expérimentation pour établir une relation causale, il faut garder à l'esprit qu'il est souvent impossible, pour des raisons pratiques et éthiques, d'exposer des êtres humains à des facteurs de risque dans des études étiologiques. Par conséquent, l'expérimentation est généralement réservée aux essais cliniques de nouveaux médicaments ou thérapeutiques potentiellement plus bénéfiques, donc justifiés sur le plan éthique. Dans le même ordre d'idée, les interventions en santé publique, comme la fluoration du réseau de distribution d'eau potable, ou l'introduction de programmes pédagogiques sur la nutrition pour les mères de famille, sont des expériences acceptables.

Nous allons voir maintenant certains principes de base d'une expérimentation et traiterons ensuite les cas spécifiques de l'essai clinique randomisé (ECR) et de l'essai d'intervention en santé publique (EISP).

4.3 Le plan d'expérience

Le choix d'un bon plan d'expérience doit tenir compte de plusieurs facteurs. La figure 4.1 est un organigramme d'un plan d'expérience de base.

FIGURE 4.1 ORGANIGRAMME D'UNE EXPÉRIENCE



La population de référence (ou population cible) est la population à laquelle s'appliquent les généralisations des résultats de l'expérience. Dans un essai clinique de l'AZT pour les malades du SIDA, tous les patients potentiels ayant un diagnostic du SIDA feraient partie de ce groupe. Dans un essai d'intervention en santé publique concernant l'effet sur la santé infantile d'un programme pédagogique sur la nutrition destiné aux mères de famille, toutes les familles ayant des enfants constitueront la population de référence. La première étape dans tout plan d'expérience est d'identifier la population de référence concernée.

Une fois la population de référence identifiée, il faut déterminer si l'étude peut inclure la population totale ou si seul un échantillon est disponible. S'il s'agit d'un échantillon, la meilleure façon de procéder pour la population à étudier est d'en extraire un simple échantillon au hasard (surtout si l'étude concerne un nombre relativement important) afin d'éviter tout biais dans la sélection des sujets de l'étude. Dans la réalité, cependant, le groupe à étudier est choisi en fonction des nécessités pratiques. Pour un essai clinique, on limite souvent l'étude

à un petit nombre d'établissements et aux patients qui s'y rendent en consultation, soit volontairement soit dans le cadre d'un système d'orientation par médecin référent. Il est évident que le bien-fondé de l'expérience et de la généralisation des résultats à la population cible dépendra de la représentativité de cet échantillon. Par exemple, si un essai clinique portant sur des malades cardiaques se limite à un centre de cardiologie spécialisé, on ne pourra pas extrapoler les résultats à tous les malades cardiaques. Ce biais de sélection pose souvent un problème important lors du choix de la population à étudier.

Dans la plupart des expériences on est amené, pour de nombreuses raisons, à limiter l'étude à un sous-groupe de la population à étudier. La classification des sous-groupes est (et doit être) établie avant le début de l'étude en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion. Les critères d'inclusion identifient le groupe cible de façon sure et cohérente. Par exemple, si les expériences portent sur des malades qui souffrent d'infarctus du myocarde, il faut donner une définition de l'infarctus du myocarde qui est acceptable par les destinataires des informations issues de l'étude (généralement d'autres médecins ou professionnels de la santé, des décideurs politiques etc.). Cette définition doit donc permettre l'identification de cette affection dans des milieux très différents. Ces définitions doivent être précises et reproductibles. Au contraire, les critères d'exclusion énumèrent les caractéristiques des sujets qui les rendent inéligibles pour inclusion dans l'étude. Le but des critères d'exclusion est de minimiser les risques potentiels (en règle générale on n'accepte pas les personnes âgées et les femmes enceintes pour des essais cliniques) et de choisir un groupe de sujets aussi homogène que possible pour réduire la taille de l'échantillon requis. Naturellement, cette façon de procéder "biaise" le groupe soumis à l'expérience par rapport au groupe cible ou à la population à étudier. L'étendue des critères d'exclusion peut entacher la validité de l'étude

Après avoir défini le groupe de sujets potentiels, il est obligatoire d'obtenir un "consentement éclairé" de la part de chacun des participants avant de les soumettre aux expériences. Il est contraire à l'éthique de conduire une expérimentation sur des êtres humains sans leur consentement (soit le consentement de la personne concernée, soit, dans le cas d'une incapacité physique ou légale, le consentement de son représentant légal). Il existe de nombreuses conventions internationales (entre autres la déclaration de Helsinki) relatives à l'expérimentation humaine qu'il faut consulter. Dans certains pays il faut respecter des consignes spécifiques et utiliser des formulaires de consentement imposés, pour obtenir un consentement réglementaire.

Il faut supprimer de la liste des participants potentiels, les sujets qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas donner leur consentement.

À l'issue des procédures d'exclusion, il reste les participants de l'étude qui forment le groupe qui sera l'objet de l'expérimentation. Les sujets de ce groupe sont alors affectés aléatoirement aux différents facteurs d'intervention et au groupe témoin. L'affectation aléatoire peut être réalisée par simple échantillonnage au hasard ou à l'aide d'une stratification selon les catégories de facteurs de confusion.

Les sujets affectés dans les groupes témoins et expérimentaux font alors l'objet d'un suivi dans des conditions rigoureuses pendant un délai déterminé. On relève scrupuleusement les informations concernant les résultats des expériences. Les résultats peuvent être un événement dichotomique - une guérison ; le soulagement de la douleur – ou bien ils peuvent être la mesure d'une variable continue - une baisse de la pression sanguine ; les durées entre des récurrences. On emploie des méthodes statistiques appropriées pour comparer les mesures de résultats des groupes.

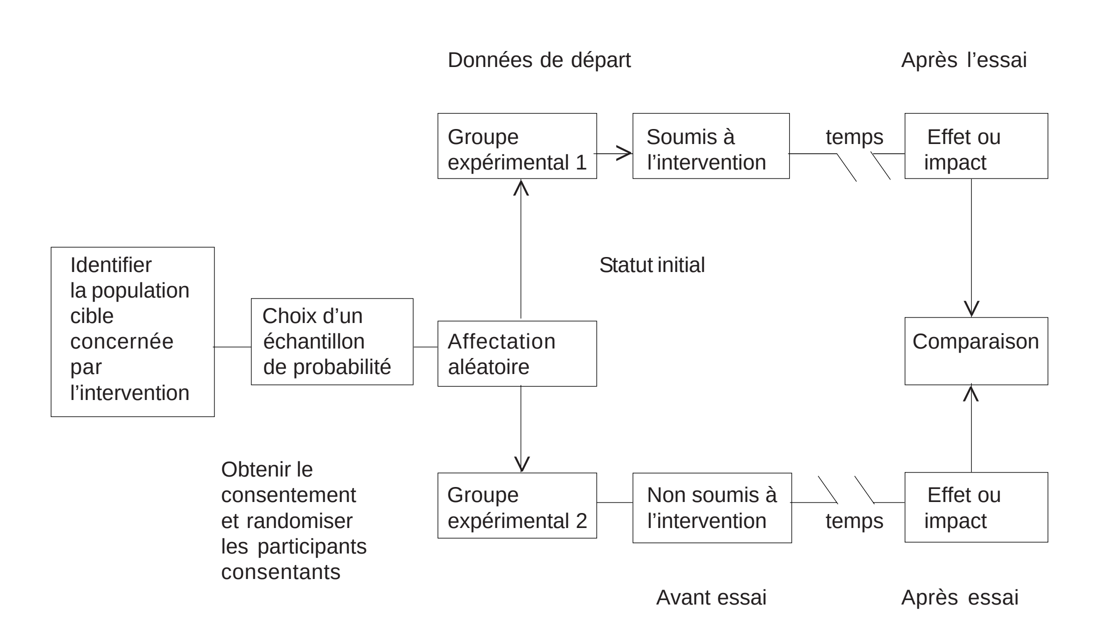
Une affectation aléatoire des sujets entre les groupes expérimentaux et les groupes témoins n'apporte pas de garantie que cette affectation n'est pas biaisée. Il peut exister des écarts significatifs entre ces groupes pour ce qui concerne une ou plusieurs variables de confusion. Il faut vérifier l'absence de biais dans l'affectation par une comparaison de la distribution de toutes les variables de confusion, au début de l'étude, avant le commencement du traitement. Si l'on constate des écarts, on effectue un ajustement approprié lors de l'analyse statistique comparative des mesures de résultats.

4.4 L'essai clinique randomisé (ECR)

La recherche scientifique en matière de santé fait appel le plus souvent pour son expérimentation à l'essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle, appelé plus brièvement essai clinique randomisé (ECR). C'est la stratégie de recherche qui apporte la preuve de l'efficacité d'un traitement. On peut résumer les étapes de l'ECR par l'organigramme ci-après qui fait suite à celui illustré dans la figure 4.1.

FIGURE 4.2 ORGANIGRAMME D'UN ESSAI CLINIQUE CONTRÔLÉ, RANDOMISÉ EN DOUBLE AVEUGLE





Les essais cliniques répondent à des buts divers. Les catégories (par but) des essais cliniques les plus utilisées sont énumérées ci-après :

a. essais prophylactiques, par exemple, vaccination, contraception ;

b. essais thérapeutiques, par exemple, traitement médicamenteux, procédure chirurgicale ;

c. essais de sécurité, par exemple, des effets secondaires des contraceptifs oraux et injectables ;

d. essais de facteurs de risque, par exemple, rechercher la preuve de l'étiologie d'une maladie en provoquant celle-ci chez l'animal par un agent potentiel, ou en supprimant l'agent potentiel (par exemple cesser de fumer).

Le but d'un essai prophylactique peut être de tester l'efficacité clinique : l'agent thérapeutique présente-t-il un avantage dans une situation idéale contrôlée ? Ou, une fois l'efficacité clinique établie, on peut tester sa performance effective dans la population générale : l'agent thérapeutique sera-t-il efficace dans une situation comportant

des interventions concomitantes, des facteurs de confusion, une contamination etc.

Les interventions réalisées dans un essai clinique comprennent :

a. les médicaments prophylactiques, thérapeutiques ou palliatifs ;

b. les dispositifs cliniques, tels que les dispositifs intra-uterins ;

c. les procédures chirurgicales, de rééducation :

d. le conseil médical ;

e. le régime, l'exercice physique, d'autres changements du mode de vie ;

f. les services hospitaliers : soins intégrés comparés aux soins non-intégrés ; traitement intensif de courte durée comparé au traitement modéré au long cours ;

g. facteurs de risque ;

h. modes de communication : communication de vive voix comparée à la documentation ;

i. comparaison des catégories de professionnels de la santé : médecins comparés aux infirmières ;

j. protocoles de traitement : administration d'une dose journalière comparée à trois prises par jour.

Chacun de ces scénarios suivra le même organigramme illustré dans la figure 4.1 mais les détails de chaque étape peuvent varier. Par exemple, les problèmes rencontrés pour la randomisation de l'affectation entre deux groupes expérimentaux seront différents en fonction de la nature de l'intervention. Nous examinerons en détail les différentes étapes d'un essai thérapeutique et les problèmes qu'elles soulèvent.

Un essai clinique conventionnel concernant une nouvelle thérapie ou un nouveau dispositif passe par quatre phases chronologiques :

a. Phase I de l'essai clinique

Avant d'aborder la première phase chez l'être humain, un travail de recherche considérable est effectué, comprenant des études pharmacologiques et toxicologiques sur des animaux de laboratoire, afin d'établir que le nouvel agent est efficace et potentiellement

bénéfique pour l'usage humain, et d'évaluer approximativement la dose à administrer chez l'homme. Les essais pendant la Phase I comprennent des études portant sur des volontaires qui reçoivent d'abord une fraction de la dose prévue afin de suivre les effets éventuels du médicament sur les fonctions hépatique, cardio-vasculaire, rénale, gastro-intestinale et endocrinienne. Parfois on étudie également le métabolisme du médicament au cours de cette phase. Les volontaires auxquels on fait généralement appel pour ces études sont la plupart du temps hospitalisés et des "lits de recherche" leur sont réservés. Ils font l'objet d'une surveillance étroite. Cette phase, de courte durée (de l'ordre d'un ou de deux mois), exige des moyens de haute technologie en biochimie, en pharmacologie et en endocrinologie, et la disponibilité de diverses spécialisations médicales. Il faut également la mise à disposition d'installations de laboratoire bien équipées.

b. Phase II de l'essai clinique

Cette phase aussi fait appel à des volontaires sélectionnés selon des critères rigoureux. Les essais de la phase II sont destinés à évaluer l'efficacité clinique du médicament ou du dispositif, à déterminer le dosage approprié et à étudier sa sécurité. On recueille des informations pharmacologiques supplémentaires, notamment sur la relation dose-effet du médicament. S'il s'agit d'un dispositif, on évalue son efficacité clinique et on teste sa configuration et les possibilités de l'améliorer.

c. Phase III de l'essai clinique

La phase III est la phase classique à laquelle se réfère habituellement la notion "d'essai clinique" et dont rendent compte les articles dans les revues de recherche médicale. Les sujets de l'essai sont des patients qui doivent donner leur consentement pour faire partie d'un essai clinique. On suit des critères rigoureux d'inclusion et d'exclusion pour le choix des participants. Le but de cette phase est d'évaluer la performance effective du médicament ou du dispositif (bien que, compte tenu des conditions rigoureuses dans lesquelles se déroule l'étude, on puisse dire avec quelque justesse qu'il s'agit encore d'un essai d'efficacité clinique) et d'évaluer la sécurité de son utilisation prolongée dans une population plus grande et plus hétérogène que dans la Phase II. Les études et les contrôles sont plus élaborés que dans des conditions d'utilisation normale. Les sujets sont généralement des patients hospitalisés, mais il peut s'agir de patients ambulatoires qui bénéficient de contrôles et d'un suivi intensifs. Cette phase exige de grandes compétences cliniques et épidémiologiques en plus d'une

haute technologie de laboratoire. Il faut en outre une planification et une organisation bien étudiées et l'observance sans faille des protocoles et des consignes élaborés au préalable, en particulier lorsqu'il s'agit d'essais menés en collaboration entre plusieurs centres. La surveillance, le suivi, et la bonne tenue des dossiers et des registres sont d'une grande importance.

Les autorisations de mise sur le marché d'un nouveau médicament ou d'un nouveau dispositif médical reposent sur l'évaluation des résultats des essais de la Phase III. Par conséquent, les essais de la Phase III sont soumis à des directives strictes en ce qui concerne la nature et la quantité des données à recueillir, le dépouillement et la présentation des données, et leur diffusion aux destinataires (patients et professionnels de la santé).

d. Phase IV de l'essai clinique

Bien que l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou d'un dispositif procède habituellement des bons résultats des essais de la Phase III, de plus en plus les agences gouvernementales, l'OMS et d'autres institutions privilégient le recours à une phase d'essai supplémentaire - l'essai sur le terrain ou dans les conditions d'utilisation normales. L'objet de la Phase IV de l'essai clinique est de réévaluer la performance effective, la sécurité, l'acceptabilité, et la continuité d'emploi d'un médicament ou d'un dispositif dans les conditions d'utilisation normales. Il faut noter que les essais de la Phase III sont souvent limités dans le temps et que des effets indésirables peuvent ne pas apparaître à brève échéance. De ce point de vue, les essais de la Phase IV apportent une garantie de sécurité supplémentaire. Ils sous-entendent aussi une formulation des besoins pour la mise en oeuvre de la nouvelle méthode, en termes d'installations, de formation, de logistique de transport et d'approvisionnement, de surveillance, parmi d'autres aspects du programme. Les conditions de réalisation de la Phase IV sont aussi proches que possible des conditions normales, mais cette phase exige plus de compétences en épidémiologie et en biostatistique, ainsi que des moyens nécessaires à la recherche, dont la tenue des dossiers et des registres et des moyens informatiques.

4.5 Les facteurs à prendre en compte dans la conception et l'analyse des essais cliniques

a. *Agent, traitement ou variable expérimentale :*

Tous les chercheurs doivent avoir accès à un maximum d'informations concernant le traitement. Ces informations proviennent des essais de la Phase I et de la Phase II et de multiples sources complémentaires. Il faut connaître, entre autres, l'action pharmacologique, la toxicité, la dose, la sécurité et le mode d'administration d'un médicament, par exemple.

b. *Pathologie à traiter :*

Tous les chercheurs doivent avoir accès à des informations cliniques et épidémiologiques suffisantes concernant la pathologie à traiter. Entre autres, ils doivent connaître l'historique de la pathologie, les critères de diagnostic, la prise en charge médicale classique, et les autres variables qui influencent l'évolution de la pathologie (âge, sexe, catégorie sociale, poids, tabagisme, états pathologiques concomitants, médicaments administrés pour d'autres raisons). Les protocoles de traitement détaillés doivent être explicités et observés.

c. *Population cible :*

Il faut spécifier clairement la nature des cas à inclure dans l'essai, avec des critères explicites pour l'inclusion et pour l'exclusion. La taille des échantillons doit être déterminée au préalable. Si l'échantillon requis ne peut être obtenu d'un seul établissement, il faut prévoir des essais menés en collaboration avec d'autres centres, ce qui nécessite une planification minutieuse et des protocoles rigoureux. Un essai mené dans un centre unique a l'avantage d'une meilleure homogénéité des sujets, mais un essai dans plusieurs centres est plus propice à la généralisation. Il faut noter également que lorsque plusieurs centres sont impliqués dans les essais, il est beaucoup plus difficile d'assurer une quantité et une qualité comparables des données recueillies dans les différents centres que dans le cas d'un centre unique où se trouve le chercheur responsable de l'essai. Avant l'affectation des cas dans les groupes expérimentaux et témoins, chaque participant doit donner son consentement éclairé. Cette affectation par groupe fait l'objet de procédures rigoureuses.

d. *Aspects éthiques :*

Il ne faut jamais engager un essai clinique sans un examen approfondi des aspects éthiques. En général, avant d'engager un essai clinique, le protocole est soumis pour approbation à un examen éthique soit interne soit par un conseil d'éthique indépendant. La plupart des instances chargées des autorisations de mise sur le marché exigeront la preuve de l'approbation éthique de l'essai clinique, avant d'accepter d'examiner les résultats de l'essai en termes d'efficacité clinique ou de performance effective.

e. *Résultats à mesurer :*

Il faut définir explicitement les résultats attendus et les critères à utiliser pour juger du succès ou de l'échec de l'essai. Les résultats à constater peuvent être la prévention, la guérison, l'amélioration d'un état pathologique ; le soulagement de la douleur ; l'amélioration de la santé physique ou mentale.

f. *Effets secondaires :*

Il faut aussi spécifier les critères d'observation et de constatation des effets secondaires. Si certains effets secondaires risquent de compromettre la santé d'un patient, celui-ci doit être exclu de l'étude et il doit recevoir un traitement approprié. On doit incorporer dans le plan d'étude des procédures pour mettre fin à l'essai si l'on constate trop d'effets indésirables.

g. *Moyens de l'étude :*

Il faut également spécifier les moyens de l'étude, dont les essais de laboratoires, les diagnostics cliniques, les procédures, les comptes-rendus d'interrogatoires et les questionnaires, ou l'emploi d'informations en provenance de tiers (l'époux, des parents, des voisins, le médecin traitant), pour reconstituer les antécédents médico-sociaux des patients.

h. *Conduite en aveugle :*

Il est fortement conseillé de renforcer l'objectivité des mesures en conduisant l'étude “en aveugle”, c'est-à-dire sans révéler l'identité du traitement au sujet, au chercheur qui en évalue le résultat, et quelquefois à la personne qui enregistre et analyse les données. Le type d'étude clinique le plus courant est conduit

"en double aveugle", c'est-à-dire que le chercheur ainsi que le patient, ne connaissent pas la nature du traitement appliqué. Les informations concernant l'application du traitement seront connues des membres d'un comité ad hoc, indépendants des chercheurs, qui seront chargés de contrôler le déroulement de l'étude et de mettre fin à l'essai si (a) une conclusion peut être tirée et justifiée bien avant l'exploitation de toute la taille de l'échantillon ou si (b) un niveau inacceptable d'effets secondaires a été constaté.

Dans certains cas, il n'est pas possible de procéder à l'insu de tous les intéressés. Par exemple, dans la plupart des essais en chirurgie ou ceux impliquant des dispositifs médicaux, il est facile de constater si le patient fait partie du groupe traité ou non. Cependant, même pour la chirurgie, on peut avoir recours à une procédure chirurgicale fictive (analogue à un placebo dans un essai de médicament).

i. Fin de l'essai :

Il faut définir les critères pour mettre fin à l'essai. La règle générale est de poursuivre l'essai tant que la taille imposée de l'échantillon n'est pas atteinte. Dans l'essai clinique séquentiel, toutefois, les mesures de résultats sont analysées à intervalles réguliers et on met fin à l'essai dès que des écarts statistiquement significatifs sont constatés. (Bien entendu, ces analyses répétées des données augmentent le risque d'erreurs de première espèce pour lesquelles il faut faire un ajustement statistique). Il faut aussi définir et respecter des procédures pour mettre fin à l'essai par anticipation dans le cas d'effets indésirables.

j. Plans d'analyse :

Aucun essai clinique ne doit être envisagé par une équipe de recherche qui ne peut pas se prévaloir de compétences en épidémiologie et en statistique. Avant d'engager l'essai, l'équipe élaborera tous les détails des plans d'analyse. Un niveau de connaissance insuffisant dans les techniques d'élaboration d'un plan de recherche et d'analyse des données entraîne obligatoirement une faute sur le plan éthique lorsqu'il s'agit d'une expérimentation sur des êtres humains.

k. Attrition sélective :

Après l'affectation aléatoire des patients dans les groupes de l'essai, l'attrition des patients (soit avant de commencer le traitement, soit après un traitement partiel) compromet gravement la validité de l'essai clinique. L'attrition diminue la puissance statistique de l'étude (par la réduction de la taille de l'échantillon) et augmente le risque de biais (les patients perdus pour l'essai peuvent être différents de ceux qui restent). Il est donc essentiel de limiter l'attrition au minimum.

Comme certaines causes d'attrition sont inévitables (par exemple, l'aggravation notable d'un état, la constatation tardive d'une erreur de diagnostic ou d'une mauvaise interprétation des critères de diagnostic), il est habituel de gonfler l'évaluation initiale de la taille d'échantillon de 10 % afin de ne pas diminuer gravement sa puissance statistique. Le problème de biais ne peut être abordé qu'a posteriori, par une comparaison des variables essentielles des patients perdus de vue et des patients qui poursuivent l'essai. Dans tous les cas, plus le taux d'attrition est important, plus les résultats de l'essai seront douteux.

l. Méthodes pour assurer l'intégrité des données :

Il va sans dire qu'une tenue impeccable des dossiers est une nécessité absolue dans toute activité de recherche, et cette nécessité s'impose de toute évidence lorsqu'il s'agit d'essais cliniques. La bonne tenue des dossiers est non seulement nécessaire pour assurer l'intégrité des résultats de la recherche mais souvent aussi pour satisfaire des exigences réglementaires et des obligations légales de conserver des informations et d'assurer une surveillance adéquate du recueil des données, du contrôle qualité, des analyses et des comptes-rendus.

m. Choix du plan d'expérience :

Il existe différents plans d'expérience pour des essais cliniques. Le choix dépendra de la nature des composantes de l'essai et de la composition de l'équipe de recherche. Le plan habituel est l'essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle (voir figure 4.3). Parmi les autres plans qui ne sont pas décrits ici on peut citer : (i) le plan à doses multiples (ii) le plan à traitements multiples, (iii) le plan séquentiel, (iv) le plan factoriel et (v) les différents types de plan à "blocs" tel que le carré latin, le plan à blocs incomplets équilibrés, les essais croisés, etc.

n. Durée à prévoir :

Il faut prévoir plusieurs mois pour la préparation de l'essai, comprenant : l'élaboration des protocoles, des procédures d'échantillonnage, la détermination de la taille de l'échantillon, l'identification des sources d'obtention des sujets, l'esquisse des procédures administratives dont le contrôle qualité, la planification et le dépouillement des données. Parfois une étude de faisabilité sera nécessaire avant de commencer l'essai, afin de tester le protocole et de déterminer ce qui peut et ne peut pas être réalisé.

4.6 Essais d'intervention en santé publique (EISP)

En règle générale, les essais d'intervention en santé publique se déroulent en milieu hospitalier ou dans des dispensaires et visent un groupe de patients qui présentent un état de santé déterminé. Il existe aussi des essais randomisés conduits dans la population générale. L'exemple classique d'un essai d'intervention en santé publique est celui de la vaccination. Certaines zones de la population sont choisies au hasard pour recevoir un vaccin, et d'autres zones de la population ne sont pas vaccinées ou sont vaccinées avec un placebo. Un autre exemple est l'essai d'introduction de sel additionné de fer dans une population pour constater son effet sur l'incidence d'anémie ferriprive dans cette population.

La différence essentielle entre ces études et l'essai clinique randomisé est que l'affectation randomisée concerne des zones de population et non pas des individus. Les zones de population sélectionnées en vue de l'étude doivent être aussi similaires que possible, d'autant plus que seul un nombre limité de zones de population sera exploité.

Très souvent il n'est pas possible de conduire ce type d'étude en aveugle, et la contamination et les interventions concomitantes deviennent des problèmes sérieux. La contamination a lieu lorsque des individus appartenant à l'un des groupes expérimentaux reçoivent le traitement d'intervention en provenance de l'autre groupe expérimental. Par exemple, dans le cas de l'essai d'administration de sel additionné de fer, certains individus de la zone de population qui ne reçoit pas le sel additionné de fer, entendent parler de ce produit et l'obtiennent en s'adressant à la zone de population traitée par l'intervention. (Le cas inverse est également possible). Si les deux zones de population sont proches géographiquement le risque de

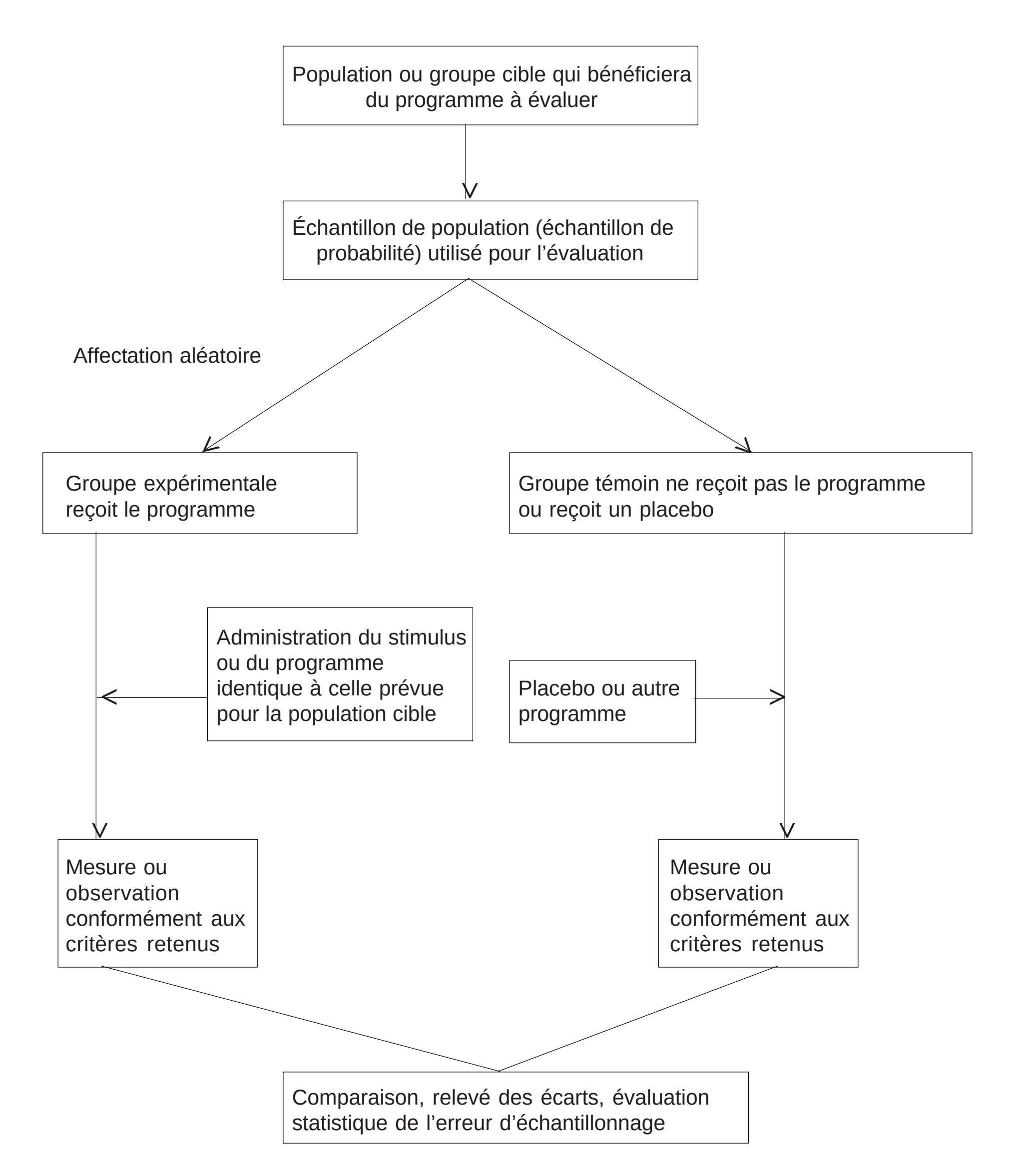
contamination est plus élevé. Il y a intervention concomitante lorsque d'autres interventions se déroulent dans les mêmes zones de population en même temps, à l'insu ou non des chercheurs qui conduisent l'essai d'intervention en question. Dans ce cas, la comparaison des résultats des deux groupes randomisés ne reflète plus l'essai d'intervention en question. La randomisation par zone de population dans ces essais réduit forcément la taille de l'échantillon ; la taille effective de l'échantillon est le nombre de zones de population et non pas le nombre d'individus dans ces zones de population. Des méthodes statistiques spécifiques sont appliquées pour tenir compte de cet "effet de grappe".

Beaucoup d'essais d'intervention en santé publique font appel à des stratégies d'évaluation pour étudier les services de santé publique. Des exemples types de tels essais impliquent :

- l'évaluation du besoin d'un service, autrement dit, un diagnostic de population (estimation ou évaluation des besoins) ;
- l'évaluation de la conception d'un service de santé (évaluation de conception) ;
- l'évaluation de la performance ou de l'efficience d'un processus de prestation de services (évaluation d'efficience ou de processus) ;
- l'évaluation de l'efficacité et de l'impact d'un programme ou d'une procédure (évaluation d'efficacité ou d'impact) ;
- l'évaluation des résultats du programme par rapport aux apports et aux contraintes du programme (évaluation de système), y compris l'analyse coûts-avantages.

La figure 4.3 est une illustration des étapes à suivre dans la mise en oeuvre d'un essai de santé publique.

FIGURE 4.3 PROCÉDURES D'UN ESSAI SUR LE TERRAIN



Exemple

Une étude est élaborée pour évaluer l'effet d'une augmentation du dépistage du cancer du col utérin sur la mortalité imputable à cette maladie. On affecte au hasard six villes de taille moyenne et de caractéristiques analogues du sud des États-Unis dans trois grappes chacune comportant deux villes qui sont traitées de la façon suivante :

Grappe A : bénéficie d'une compagne intensive d'informations de proximité de même que des annonces par les média, destinées à inciter les femmes de plus de 30 ans à participer au programme de dépistage du cancer du col.

Grappe B : ne reçoit que les annonces par voie des média.

Grappe C : ne bénéficie pas du programme spécial d'informations mais seulement des services de dépistage de routine. Cette grappe sert de témoin "sans intervention" pour savoir quelle serait la mortalité imputable au cancer du col utérin sans l'introduction de programmes spéciaux d'informations pour encourager le recours aux services de dépistage.

On notera que les média étaient l'un des moyens utilisés pour la diffusion des informations. Il s'ensuit une contamination potentielle de la population témoin, surtout si les média comprennent des émissions de télévision qui peuvent être captées par la population témoin.

Le critère de réussite de cette étude d'évaluation (de type expérimental) est une diminution relative du taux de mortalité annuel imputable au cancer du col dans les trois grappes. Il faut donc mesurer la mortalité avant l'étude (le taux moyen pour les trois années qui précèdent l'intervention) et après l'étude. Pour limiter le risque d'erreur écologique dans la comparaison des trois grappes (puisque la diminution de mortalité peut avoir d'autres causes que les services de dépistage), on tient un registre du nombre et des caractéristiques des femmes ayant recours aux services de dépistage. D'autre part, les cabinets de médecine libérale rendent compte de leurs activités en matière de dépistage. Le nombre d'utilisatrices des services de dépistage donne une indication du rôle du dépistage dans la diminution de la mortalité.

L'étude a duré deux ans. Au cours de cette période, la diminution relative du taux de mortalité imputable au cancer du col utérin était le plus élevé dans la Grappe A, et intermédiaire dans la Grappe B. On a constaté en parallèle une augmentation dans le nombre d'utilisatrices des services de dépistage, la Grappe A ayant la plus forte augmentation, suivie par la Grappe B, tandis que la plus faible augmentation était constatée dans la Grappe C.

4.7 Références et pour en savoir plus

Altman, D. G. Statistics and ethics in medical research. *British Med J* 1980; 281: 1336-1338.

Angell, M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997; 337(12): 847.

Berry, A. D. Statistical issues in drug research development. New York: Marcel Dekker, 1990.

Buncher, R. C. and Tsay, J. Y. Statistics in the pharmaceutical industry. New York: Marcel Dekker, 1981.

Friedman, L. M.,.Fuberg, C. D. and DeMets, D. L. Fundamentals of clinical trials. Boston: Wright, 1983.

Gore, S. M. Assessing clinical trials: why randomize? *British Med J* 1981; 282: 1958-1960.

Lilford, R.F. and Jackson, J. Equipoise and the ethics of randomization. *J R Soc Med* 1995; 88(10): 552-559.

Peto, R. [et al.]. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *British J Cancer* 1976; 34: 585-612.

Peto, R. [et al.]. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *British J Cancer* 1977; 35: 1-39.

Rothman, K. J. and Michels, K.B. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 394-398.

Chapitre 5

Méthodes d'échantillonnage et taille de l'échantillon

5.1 Introduction

La plupart des études de recherche impliquent l'observation d'un échantillon issu d'une population définie. Par exemple, dans les études épidémiologiques l'observation porte sur l'exposition aux différents facteurs de risque, les conséquences pour la santé, ainsi que d'autres variables associées, d'un échantillon de personnes. Les conclusions tirées de l'étude se fondent souvent sur la généralisation des résultats observés dans l'échantillon, à la population totale d'où a été extrait l'échantillon. En conséquence, l'exactitude des conclusions dépendra de la qualité de la constitution de l'échantillon, et plus spécialement de la représentativité de cet échantillon vis-à-vis de la population. Nous allons discuter dans ce chapitre des problèmes majeurs que doit considérer le chercheur lors du choix de l'échantillon approprié.

5.2 Pourquoi échantillonner ?

L'échantillonnage est un processus où on choisit un segment de la population pour l'observer et l'étudier. Il y a plusieurs raisons pour lesquelles on choisit des échantillons à étudier plutôt que la population totale. La première raison, et la plus éminente, est que le chercheur veut diminuer les coûts (financiers et autres) pour collecter les informations, pour traiter celles-ci et pour présenter les résultats. Si on peut obtenir une image raisonnable de la population en observant seulement un segment de celle-ci, le choix d'un tel segment permettra au chercheur de réaliser des économies. Lorsque l'observation porte

sur un échantillon, il est évident que l'information totale sera moins étendue que si elle portait sur la population totale.

Cependant dans certains cas, le temps et les ressources nécessaires pour le processus d'observation d'une population totale seraient si importants que, d'une part, les résultats ne seraient plus opportuns et, d'autre part, les observations risqueraient d'être moins fiables. Considérons la méthode habituelle d'observation d'une population totale, le recensement. La plupart des pays collectent périodiquement (tous les 5 ans, 10 ans, etc.) des informations sur leur population au moyen du recensement. Ceci consiste à dénombrer tous les individus de la population, associés à un ensemble prédéterminé de renseignements. Même dans un pays relativement peu peuplé comme le Canada (29 millions d'habitants), cette opération prend une bonne partie de l'année et les tableaux de résultats ne sont disponibles que plusieurs années après le recensement. Lorsque la taille de la population est très grande, comme en Inde ou en Chine, les délais d'analyse et de diffusion des données peuvent être encore plus longs. De plus, le recensement ne peut jamais collecter des informations sur la totalité de la population : les personnes sans domicile fixe et les nomades échappent souvent au recensement.

Un grand avantage de l'échantillonnage sur le dénombrement total réside dans le meilleur emploi qui est fait des ressources disponibles, pour améliorer les instruments et les méthodes de mesures en vue de rendre exactes (valides et fiables) les informations collectées. Certaines informations comme la surveillance de la teneur en métaux toxiques de l'organisme, surveillance nécessitant un matériel et des opérateurs spécialisés, ne peuvent être collectées dans une population totale. Dans de tels cas un échantillon peut donner une image raisonnable de l'état de la population.

5.3 Le processus d'échantillonnage

Qu'est-ce qui caractérise un échantillon correct ? La première préoccupation dans le choix d'un échantillon approprié est que cet échantillon soit représentatif de la population. Chaque variable considérée doit avoir la même distribution dans l'échantillon que dans la population d'où il est extrait. Il faut donc connaître les variables et leur distribution dans la population, autrement dit, disposer des résultats de l'étude avant de l'avoir faite ! Ainsi il n'est souvent pas possible d'affirmer que l'échantillon est représentatif de la population. Cependant les statisticiens ont proposé des moyens pour nous permettre de donner une garantie raisonnable de représentativité. Nous

discuterons brièvement de certaines de ces méthodes dans les sections suivantes.

Avant de constituer un échantillon, il faut définir clairement la population. Dans une enquête sur la population, il faut établir une liste de tous les individus de cette population (cadre d'échantillonnage). Nous pouvons utiliser alors des méthodes de probabilité pour constituer un échantillon de façon à assurer la représentativité des différentes caractéristiques qui nous intéressent. Dans les expériences (telles que les essais cliniques), cette liste peut ne pas être explicite et peut évoluer au cours de l'échantillonnage. Par exemple, une liste de critères d'inclusion et d'exclusion est spécifiée au début de l'essai, définissant le cadre général de la population. Ensuite, au fur et à mesure de l'identification des patients, ils sont choisis pour l'étude, puis affectés aux différents groupes expérimentaux en utilisant des méthodes de probabilité.

Le cadre d'échantillonnage est une liste d'éléments (unités) de la population. Dans les enquêtes sur la population, c'est une liste d'individus. Dans les essais cliniques concernant une maladie, c'est une liste des patients ayant cette maladie. Dans une étude cas-témoins, il s'agit d'une liste de personnes ayant la maladie et une liste de personnes n'ayant pas cette maladie. Le succès de l'étude dépend de la complétude et de l'exactitude de ces listes. L'un des principaux défauts de nombreux projets de recherche est le biais de sélection du cadre d'échantillonnage. Par exemple, si un sondage par téléphone est entrepris avant une élection générale en Inde pour prédire quel parti va gagner, les résultats seront très vraisemblablement faux, car le cadre d'échantillonnage comprend seulement des gens aisés (qui possèdent un téléphone), et leur opinion n'est certainement pas représentative de l'ensemble de la population.

Une fois le cadre d'échantillonnage défini, il nous faut des méthodes pour sélectionner dans ce cadre les individus à inclure dans l'étude. Deux problèmes sont importants : quelle taille doit avoir l'échantillon choisi ? comment doit-on choisir les individus le constituant ? Ces points sont discutés dans ce qui suit.

5.4 Quelle taille pour l'échantillon ?

L'une des décisions les plus difficiles soumises au chercheur est de fixer la taille de l'échantillon. Dans les recherches on emploie en général une démarche empirique ou une démarche analytique. La démarche empirique consiste à adopter une taille d'échantillon

analogue à celle d'études similaires. Cette démarche n'a aucune base scientifique et ne donnera satisfaction que si les erreurs de généralisation des études précédentes tombent dans des limites acceptables, et si l'étude actuelle est très similaire dans son contenu (objectifs, plan, population étudiée, etc.). Cette méthode n'est pas recommandée et ne sera pas discutée plus avant.

La démarche analytique (scientifique) pour déterminer la taille appropriée de l'échantillon à inclure dans l'étude, dépend de l'évaluation des erreurs d'inférence et de la volonté de minimiser "l'erreur d'échantillonnage". L'erreur d'échantillonnage mesure le degré de variabilité entre les résultats sur échantillons (en tant que représentation rapprochée de la situation réelle dans la population, telle quelle est reproduite dans les résultats sur échantillons) ; moins les résultats sur échantillons sont variables, plus ceux-ci sont proches des résultats sur population.

Le facteur principal déterminant la taille de l'échantillon est donc l'exactitude requise pour les résultats. Celle-ci est fonction de l'objectif de l'étude (étude descriptive pour déterminer une mesure sommaire d'une caractéristique, ou étude analytique destinée à tester un ensemble spécifique d'hypothèses).

5.4.1 Taille de l'échantillon pour les études descriptives.

Dans le cas des études descriptives, l'objectif est souvent d'obtenir une estimation d'un paramètre de la population. Par exemple, dans les sondages d'opinion, le responsable du marketing s'intéresse à la proportion de la population qui préfère une marque donnée. Un nutritionniste peut être intéressé par la consommation moyenne de calories par jour de la population. Un chercheur dans le domaine de la santé peut être intéressé par la proportion de fumeurs, ou par la valeur médiane de la survie après un pontage coronarien. La détermination de la taille de l'échantillon nécessaire pour répondre à ces questions, dépend de plusieurs facteurs :

i. Quelle est la mesure à considérer ? Elle aura été déterminée par les objectifs de l'étude. L'identification de la caractéristique de première importance détermine les étapes suivantes du processus de définition de la taille de l'échantillon. Par exemple, si le taux de prévalence dans la population doit être estimé à partir de l'observation d'un échantillon extrait de cette population, la mesure est la proportion d'individus dans l'échantillon ayant la maladie.

ii. Quelle est la distribution de probabilité qui sous-tend la caractéristique considérée ? La plupart des problèmes de recherche se rattachent à l'une des deux distributions suivantes : la distribution binomiale (lorsqu'on veut estimer la proportion d'un certain événement), ou la distribution normale (lorsqu'on veut estimer une valeur moyenne). Par exemple, le responsable de marketing précédent fixe comme caractéristique la préférence d'une marque, avec deux résultats possibles. Si on suppose qu'il y a une proportion fixe (ð) de gens préférant cette marque, alors le nombre de gens exprimant cette préférence dans n'importe quel ensemble fixe d'individus, suivra une distribution binomiale ; la proportion (p) de gens montrant cette préférence est une bonne estimation de la proportion dans la population. Pour le nutritionniste, la consommation calorique journalière des individus suit une distribution normale ayant une certaine moyenne (µ) ; la moyenne de la consommation de calories par jour dans un échantillon de population observé (x) est une bonne estimation de la valeur relative à la population.

iii. Quelle est la distribution de la mesure due à l'échantillonnage ? L'exécution de l'inférence de l'échantillon vers la population entraîne des erreurs inhérentes qui sont mesurées par la distribution d'échantillonnage. Si nous observons plusieurs échantillons sélectionnés suivant la même méthode, les mesures effectuées sur ces échantillons seront différentes, d'où une distribution de probabilité pour la mesure sur échantillon. Cette distribution appelée distribution d'échantillonnage, dépend du type de plan d'étude et de la manière de constituer les échantillons. Dans le calcul de la taille de l'échantillon, on suppose souvent que l'échantillonnage a été fait simplement au hasard (ceci est discuté plus loin dans ce chapitre). Quelquefois le plan d'échantillonnage est plus complexe (par exemple techniques d'échantillonnage par grappes en plusieurs étapes) ; alors il faut utiliser des formules plus compliquées pour calculer correctement la taille d'un échantillon.

iv. Quelle exactitude souhaite-t-on pour le résultat ? En gros, on cherche à obtenir une estimation aussi proche que possible de la valeur relative à la population. En conséquence, nous devons considérer une quantité qui mesure la différence entre l'estimation et la valeur représentant la population. Dans la plupart des cas on utilise la variance, l'erreur quadratique moyenne (moyenne des carrés des écarts entre valeur de l'échantillon et valeur de la population). Pour exprimer cette

erreur de façon concise, on utilise l'écart-type de l'estimation, qui est la racine carrée de la variance. Cet écart-type provient de la distribution d'échantillonnage de l'estimation. Si l'échantillonnage est fait correctement (en utilisant des méthodes de probabilité appropriées), on peut prédire ce que doit être cette distribution, et à partir de là, on peut estimer l'écart qu'aura l'estimation sur échantillon par rapport à la valeur de la population.

Par exemple, on estime une proportion dans une population, la distribution d'échantillonnage de cette proportion, p, dans l'échantillon est approximativement normale, de moyenne π et de variance π (1 - π)/n, où n est la taille de l'échantillon. L'intervalle de confiance pour π au niveau de confiance (1- α) est alors : p $\pm$ δ, soit :

$$p \pm z_{1-\alpha} \sqrt{p(1-p)/n}$$

où $z_{1-\alpha}$ est le point d'intersection approprié sur la courbe de la distribution normale (par exemple au niveau de confiance 95 %, z = 1,96). L'exactitude de l'estimation dépend ainsi de deux quantités : la largeur de l'intervalle et le niveau de confiance désiré (par exemple 95 %).

Le calcul de la taille de l'échantillon dans une étude descriptive dépend ainsi de deux paramètres : la largeur de l'intervalle de confiance et le niveau de confiance. De nombreux logiciels sont disponibles (par exemple EPIINFO a un module qui permet de calculer la taille de l'échantillon)[1]. Les deux cas courants de distribution sont illustrés ci-après ; estimation d'une proportion dans une population, et estimation d'une moyenne dans une population.

a. Estimation d'une proportion (π) dans une population. Nous supposons entreprendre une enquête pour déterminer la prévalence (p) d'une maladie relativement courante dans une communauté. Nous voulons déterminer combien d'individus doivent être observés pour obtenir une image raisonnablement exacte de cette prévalence. Les étapes suivantes sont nécessaires.

[1] Voir aussi le programme EPISODE (Morabia, 199b) qui effectue les tests statistiques fréquemment utilisés en épidémiologie. Disponible gratuitement auprès de : Alfredo Morabia, Division d'épidémiologie clinique, HUG, case postale 1211 Genève 14, Suisse.

- Spécifier les paramètres de l'erreur admissible :

Niveau de confiance (1-α)	95 %
Largeur de l'intervalle de confiance (2δ)	10 %

- Supposer la vraie valeur de π 30 %

Le problème est de calculer la taille de l'échantillon nécessaire pour estimer la prévalence de la maladie à plus ou moins 5 % de sa vraie valeur, et avec un niveau de confiance de 95 %. Comme l'intervalle de confiance dépend en réalité de la vraie valeur, nous devons faire une supposition sur cette valeur. Elle peut être faite en se basant sur une expérience antérieure ; sinon, on adopte la valeur 50 % qui donnera la taille maximale pour l'échantillon. Partant du fait que la proportion (p) dans l'échantillon se situe dans l'intervalle de confiance donné ci-dessus, la taille de l'échantillon (n) est calculée à l'aide de la formule :

$$n = (z_{1-\alpha} / \delta)^2 \, p(1-p)$$

Appliquée à l'exemple ci-dessus, elle donne : n = $(1{,}96/5)^2(30*70)$ = 323. Nous avons besoin d'un minimum de 323 individus à observer pour pouvoir assurer avec une probabilité de 95 % que la valeur estimée de la proportion se situe à plus ou moins 5 % de la vraie prévalence. Si la vraie prévalence est inférieure à 30 %, l'intervalle de confiance sera plus étroit. Le maximum de la taille d'échantillon nécessaire a lieu lorsque la vraie prévalence est de 50 % ; alors n = 385.

Le calcul précédent suppose un échantillonnage fait au hasard dans une population relativement nombreuse. En pratique la population d'où sont extraits les échantillons peut être limitée et petite. Dans ce cas des corrections aux formules sont nécessaires (voir le programme EPIINFO pour les modifications des formules et leur utilisation pour différents plans d'échantillonnage).

b. Estimation d'une moyenne (μ) dans une population. On suppose vouloir estimer la consommation calorique moyenne par jour dans une communauté. La consommation de calories par jour est supposée suivre une distribution normale de moyenne μ et d'écart-type (σ). La mesure sur échantillon utilisée pour estimer μ est la moyenne de l'échantillon. Cette moyenne a

aussi une distribution normale ayant la même valeur moyenne, μ et un écart-type $\sigma/\sqrt{n}$ (écart-type de la moyenne). Notons qu'il faut connaître la valeur de σ avant d'aller plus loin. On peut obtenir cet écart-type, soit à partir d'autres études similaires, soit réellement à partir d'un petit nombre d'observations faites au hasard dans une étude test. Si cela n'est pas possible, on peut faire une supposition raisonnable en prenant pour écart-type le quart de l'étendue maximale (différence entre le maximum et le minimum des valeurs possibles). (On se sert du fait que dans une distribution normale, 95 % des valeurs se trouvent à moins de deux écarts-types de la moyenne, cette moyenne étant la valeur centrale). Les étapes suivantes permettent de calculer la taille de l'échantillon :

- Spécifier les paramètres d'erreur admissible :

  Niveau de confiance (1-α) : 95 %

  Largeur d'intervalle (2δ) : 100 cal
- Fixer l'écart-type (σ) : 150 cal
- L'intervalle de confiance au niveau de 95 % pour la moyenne de l'échantillon est : $\bar{x} \pm \delta$, soit :

$$\bar{x} \pm z_{(1-\alpha)}\sigma / \sqrt{n}$$

- La taille de l'échantillon requise dans l'exemple est :

$$n = (1{,}96 * 150/50)^2 = 35.$$

c. Estimation des risques relatifs ou des rapports de chance (Odds Ratio, OR). Pour ces situations, les formules de calcul de la taille d'échantillon sont beaucoup plus compliquées, car la distribution d'échantillonnage des estimations des risques relatifs et des rapports de chances (OR) n'est pas simple. Il existe de nombreux logiciels pour calculer la taille d'échantillon appropriée. Le principe de calcul est essentiellement le même : déterminer la formule donnant l'intervalle de confiance, puis calculer avec cette formule la taille d'échantillon après avoir spécifié les deux paramètres.

5.4.2 Taille d'échantillon dans les études analytiques.

Le premier objectif d'une étude analytique (ou causale) est de tester la ou les hypothèses nulles ; alors, pour déterminer les tailles d'échantillons, il faut spécifier les limites d'erreurs admissibles lors

du rejet ou de l'acceptation de l'hypothèse nulle (risques d'erreur de première ou de deuxième espèce). Comme dans le cas des études descriptives, il nous faut définir la mesure utilisée pour l'échantillon (une proportion, une moyenne d'échantillon, une estimation du risque relatif ou du rapport de chances (OR), etc.) et sa distribution d'échantillonnage. Sur la base de celles-ci, on prend la décision d'accepter ou de rejeter l'hypothèse nulle. En imposant les limites d'erreurs spécifiées pour les risques d'erreur de première et de deuxième espèce (fonctions de la distribution d'échantillonnage), on peut alors calculer la taille de l'échantillon.

Par exemple, supposons que nous acceptions un risque d'erreur de première espèce α (c'est la probabilité de tirer la conclusion fausse que les deux proportions ne sont pas égales dans les groupes de population, alors qu'elles sont en fait égales). Le calcul du risque d'erreur de deuxième espèce β (la probabilité de tirer la conclusion fausse que les deux proportions sont égales, alors qu'elles ne sont en fait pas égales) dépend d'une définition précise de l'énoncé "hypothèse nulle n'est pas vraie". La façon la plus simple de procéder est de définir la plus petite différence entre les deux proportions (Δ) que nous considérons comme significative (une différence cliniquement significative) et de calculer β dans cette hypothèse. Il est clair que si la différence est plus grande que δ, le risque d'erreur de deuxième espèce sera moindre que β. Selon cette méthode, des formules sont proposées pour calculer la taille de l'échantillon pour différentes sortes de tests statistiques. Noter qu'en matière de tests statistiques, les risques d'erreur de deuxième espèce indiquent la puissance statistique, égale à $1-\beta$: autrement dit, une étude ayant un risque d'erreur de deuxième espèce de 5 % a une puissance statistique de 95 %. On trouvera ci-après quelques exemples pratiques pour illustrer ces propos. Encore une fois, il existe de nombreux logiciels pour traiter la plupart de ces cas et les calculs qui suivent sont donnés uniquement à titre d'exemples.

a. Test de l'égalité de deux proportions $\pi_1 = \pi_2$

Les mesures dans les échantillons sont des proportions, et la distribution d'échantillonnage utilisée pour tester l'hypothèse nulle est soit la distribution normale (z), soit la distribution de chi-carré ($\div^2$).

La marche du calcul est la suivante :

- Fixer le risque d'erreur de première espèce : α ;
- Déterminer la différence minimale cliniquement significative : Δ ;

- Faire une supposition sur la proportion dans un des groupes (généralement le groupe témoin) : π_1 ;
- Déterminer la puissance statistique (1-β) requise pour détecter cette différence.

Alors la taille d'échantillon nécessaire est :

$$n = [\{z_{1-\alpha}\sqrt{2\bar{\pi}(1-\bar{\pi})} - z_\beta\sqrt{\pi_1(1-\pi_1)+\pi_2(1-\pi_2)}\}/\Delta]^2$$

où $\bar{\pi} = (\pi_1+\pi_2)/2$

Par exemple, on désire déterminer la taille de l'échantillon requise dans l'essai clinique d'un nouveau médicament susceptible d'améliorer le taux de survie. On suppose que le taux de survie traditionnel est de 40 %, donc $\pi_1 = 0,4$. Nous désirons détecter si le nouveau médicament améliore le taux de survie d'au moins 10 %, donc $\Delta = 0,10$ et $\pi_2 = 0,50$. Fixons un risque d'erreur de première espèce de 5 %, soit = 0,05 et $z_{1-\alpha} =$ 1,96 ; nous voulons aussi que le risque d'erreur de deuxième espèce (β) soit de 5 %, c'est-à-dire que nous puissions détecter une différence de 10 % ou plus, avec une probabilité de 95 % ; donc $z_\beta = -1,645$.

En introduisant ces valeurs dans la formule ci-dessus, on trouve n = 640. Ainsi cette étude exige d'avoir 640 sujets dans chacun des deux groupes pour assurer avec une probabilité de 95 % la détection d'une amélioration d'au moins 10 % du taux de survie, si le test statistique repose sur un niveau de signification de 5 %.

b. Taille d'échantillon dans une étude cas-témoins.

On suppose que l'usage prolongé de contraceptifs oraux (CO) augmente le risque de maladies coronariennes (MC). On souhaite détecter un accroissement du risque relatif d'au moins 30 % (ce qui équivaut à un rapport de chances (OR) supérieur à 1,3), au moyen d'une étude cas-témoins. Quelle doit être la taille d'échantillon appropriée ?

Le test d'hypothèse dans l'étude sera équivalent au test suivant : tester si la proportion de femmes utilisant des contraceptifs oraux est la même dans le groupe ayant une maladie coronarienne que dans le groupe sans maladie coronarienne. Il nous faut déterminer parmi les femmes sans maladie coronarienne (groupe témoin) la proportion de femmes qui utilise des CO ; disons 20 %. Ensuite nous fixons la différence minimale à détecter par le test statistique. Nous devons

détecter un rapport de chances (OR) supérieur à 1,3, ce qui se traduit par un usage accru (24,5 %) parmi les patientes atteintes de MC ; ainsi une différence de 4,5 % doit être détectée. On choisit les valeurs α et β égales à 5 % chacune. La formule ci-dessus donne n = 2220. Il nous faut donc étudier 2220 cas et 2220 témoins pour constater l'effet des contraceptifs oraux sur cette maladie.

Quelquefois le rapport entre les nombres de cas et de témoins n'est pas 1-1. Par exemple si la maladie est rare, le nombre de cas disponibles pour l'étude peut être limité, et il nous faut augmenter le nombre de témoins pour compenser (1-2, 1-3, etc.). Dans de telles situations, le calcul de la taille de l'échantillon doit tenir compte de ces différences. Des logiciels, tels que EPIINFO, tiennent compte de ces situations.

c. Comparaison de deux moyennes de deux populations.

Lorsque l'étude implique la comparaison des moyennes de deux échantillons, la mesure sur échantillon utilisée est la différence des moyennes de ces échantillons. Cette différence a approximativement une distribution normale. Son écart-type dépend des écarts-types des mesures dans chacune des populations ; selon que ces écarts-types sont identiques ou différents on utilise des formules différentes. Dans le cas le plus simple, (et le plus courant), les deux écarts-types sont considérés comme égaux. Le mode de calcul est illustré ci-après.

Comme dans le cas a, nous devons fixer la différence minimale (Δ) entre les moyennes que nous désirons détecter par test statistique, les deux erreurs statistiques α et β, ainsi que l'écart-type σ. Ensuite la taille de l'échantillon nécessaire est calculée à l'aide de la formule suivante :

$$n = [(z_{1-\alpha} - z_{\beta})\sigma / \Delta]^2$$

Par exemple, supposons que nous voulons tester un médicament qui fait baisser la pression sanguine. Nous allons dire que le médicament est efficace s'il entraîne une baisse de 5 mm Hg ou plus, par rapport au placebo. Supposons que nous savons que la pression sanguine systolique dans une population suit une distribution normale, avec un écart-type de 8 mm Hg. Nous choisissons $\alpha = 0{,}05$ et $\beta = 0{,}05$. Alors la taille d'échantillon exigée dans cette étude est :

$n = [(1{,}96+1{,}645)8/3]^2$, soit 34 sujets dans chaque groupe.

Si le plan d'étude est tel que les deux groupes ne sont pas indépendants (par exemple études avec appariement, ou expériences sur des paires) ou si les écarts-types sont différents dans les deux groupes, les formules doivent être modifiées en conséquence.

d. Comparaisons entre plus de deux groupes et méthodes d'analyse multivariée.

Lorsqu'il s'agit de calculer une taille d'échantillon pour des études mettant en jeu plus de deux groupes, en comparant des proportions ou des moyennes, il faut tenir compte de plusieurs autres problèmes (par exemple : quelle comparaison est plus importante que les autres ; quelles erreurs sont plus importantes : dans des comparaisons appariées ou dans l'ensemble de l'étude, etc.). En conséquence, les formules pour chacun de ces cas seront beaucoup plus compliquées.

Dans les analyses multivariées telles que celles utilisant la régression linéaire multiple, la régression logistique ou la comparaison de courbes de survie, il n'existe pas de formules simples pour le calcul de taille d'échantillon. Dans la littérature sur la statistique sont récemment apparues des tentatives d'estimation de taille d'échantillon en utilisant des nomogrammes ou par calcul basé sur des expériences de simulation ; nous ne les discuterons pas ici. Lorsqu'on planifie des expériences, l'une des étapes cruciales est de décider de l'étendue de l'étude. C'est une étape qui nécessite de faire appel à l'aide de spécialistes.

5.5 Méthodes d'échantillonnage

Une fois que la population a été identifiée et la taille de l'échantillon déterminée, il nous faut décider de la façon de choisir l'échantillon à partir de la population. La taille de l'échantillon dépendra aussi de ce choix. En conséquence, il faudrait peut-être reconsidérer le problème de la taille d'échantillon après avoir choisi la méthode d'échantillonnage. Dans la plupart des discussions de la section précédente sur la taille d'échantillon, on a supposé un échantillon prélevé au hasard.

a. Simple échantillon au hasard.

C'est la plus courante et la plus simple des méthodes d'échantillonnage. Dans cette méthode, les sujets sont choisis dans la population avec une probabilité égale de sélection. On peut utiliser une table de nombres aléatoires, ou bien employer des méthodes telles que le tirage en aveugle d'un nombre donné de noms d'individus, rassemblés dans un chapeau. Des logiciels ont été développés récemment pour le tirage d'échantillons au hasard dans une population donnée. Le simple échantillon au hasard présente l'avantage d'être facile à appliquer, d'être représentatif de la population à la longue, et de faciliter l'analyse directe des données sans étape intermédiaire. L'inconvénient est que l'échantillon choisi peut ne pas être fidèlement représentatif de la population, surtout si la taille de l'échantillon est petite.

b. Échantillonnage stratifié

Lorsque la taille de l'échantillon est faible et que nous avons quelques informations sur la distribution d'une variable particulière (par exemple le sexe : 50 % d'hommes, 50 % de femmes), il peut être avantageux de choisir de simples échantillons au hasard dans chacun des sous-groupes définis par cette variable. En choisissant la moitié de l'échantillon parmi les hommes et la moitié parmi les femmes, nous sommes assurés que l'échantillon est représentatif de la population en ce qui concerne le sexe. Lorsque la confusion est un problème important (comme dans les études cas-témoins), l'échantillonnage stratifié diminue la confusion potentielle par le choix de sous-groupes homogènes.

c. Échantillonnage par grappes

Dans beaucoup d'enquêtes administratives, les études concernent des populations nombreuses ayant souvent une grande dispersion géographique. Pour obtenir le nombre voulu de sujets pour l'étude, le simple échantillonnage au hasard devient très coûteux et peu pratique. Dans de tels cas, on peut identifier des groupements ou des grappes (par exemple des ménages) et l'étude comprendra des échantillons au hasard de ménages ; ainsi chaque membre de la grappe prendra part à l'étude. Cette méthode introduit deux types de variations dans les données - entre les grappes et à l'intérieur d'une grappe - dont il faut tenir compte lors de l'analyse des données.

d. Échantillonnage par étapes multiples

Nombre d'études, en particulier de grandes enquêtes au niveau national, mettent en jeu différentes méthodes d'échantillonnage dans divers groupes, qui peuvent être faites en plusieurs étapes. Dans l'expérimentation ou dans les études épidémiologiques courantes, telles que les études cas-témoins ou les études de cohortes, ces méthodes d'échantillonnage sont peu utilisées. On trouvera dans le livre de Levy et Lemshow des détails sur ces méthodes.

5.6 Références et pour en savoir plus

Cochran, W. G. Sampling techniques. New York: John Wiley and Sons, 1977.

Fleiss, H. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley and Sons, 1981.

Kish, L. Survey sampling. New York: John Wiley and Sons, 1965.

Levy, P. S.and Lemeshow, S. Sampling of populations: methods and applications.
New York: John Wiley and Sons, 1991.

World Health Organization. Sample size determination: a user's manual. Geneva: WHO, 1986
(WHO/HST/ESM/86.1).

Schlesselman, J. J. Case-control studies. Oxford: Oxford University Press, 1982.

Yates, F. Sampling methods for censuses and surveys. London: Charles Griffin, 1981.

Chapitre 6

Biais et Confusion

6.1 Introduction

Comme indiqué dans le chapitre 2, il est important de considérer deux sources d'erreurs lorsqu'on planifie une recherche : l'erreur aléatoire et le biais. Un biais est présent lorsque les résultats d'une étude sont systématiquement différents de la vérité. Par exemple, si l'objectif de l'étude est d'estimer le risque d'une maladie associé à une exposition, et si le résultat de l'étude surestime constamment le risque, alors le résultat est dit biaisé. On doit faire la distinction entre le biais et l'erreur aléatoire, sachant que l'erreur aléatoire ne peut pas être associée à une cause particulière, et qu'elle tend à "s'annuler" grâce à des échantillonnages répétés. Au contraire, le biais continue à donner une erreur de même sens lors d'échantillonnages répétés selon le même plan. Le biais provient d'une conception défectueuse de l'étude et a des origines multiples. Il faut prendre soin de minimiser le biais lors de la conception et la planification de l'étude, car il est souvent difficile de séparer les effets réels du biais. Par contre, il suffit d'augmenter la taille de l'échantillon pour minimiser l'effet de l'erreur aléatoire.

6.2 Types de biais

Dans la recherche, il existe plusieurs types de biais. Sackett et al citent 19 types de biais rencontrés habituellement dans les études épidémiologiques. Choi a étendu cette liste jusqu'à 65. En effet, tout type d'erreur introduite dans l'étude, et dont la cause est identifiable, peut être potentiellement considéré comme un biais par définition (erreur systématique). Beaucoup de ces erreurs sont difficiles à

détecter et encore plus difficiles à éviter. Nous allons considérer trois types spécifiques de biais qui sont très souvent rencontrés dans la recherche dans le domaine de la santé.

6.2.1 Biais de sélection.

Le biais de sélection est une distorsion de l'estimation de l'effet due à la manière de sélectionner la population à étudier. C'est sans doute le type de biais le plus courant dans les recherches sur la santé. Il existe dans les études par observation, aussi bien que dans les études analytiques (y compris les expériences).

a. Biais prévalence/incidence.

Ce type de biais peut s'introduire dans une étude cas-témoins, par suite de la survie sélective parmi les cas de prévalence. Lorsque nous sélectionnons des cas, nous le faisons à un moment tardif de la maladie ; si l'exposition s'est produite des années auparavant, les cas bénins qui ont guéri ainsi que les cas graves qui ont succombé, nous auront échappé, donc ne seront pas comptés parmi les cas. Ce biais est rarement un problème dans les études de cohortes et dans les expériences, mais il est très courant dans les études comparatives avec témoins.

Exemple:

Le taux de létalité élevé dans les premiers stades d'une maladie d'artère coronaire manifestée cliniquement, peut invalider l'étude de facteurs étiologiques possibles, car les personnes disponibles pour l'étude sont des cas survivants (les cas graves sont absents). Pareillement, l'infarctus du myocarde peut être silencieux. Les signes cliniques peuvent être absents, et les modifications biochimiques et électrocardiographiques dues à l'infarctus peuvent disparaître après l'infarctus (ces cas bénins n'apparaîtront pas parmi les cas à étudier). Ce type de biais qui s'introduit dans l'étude est illustré dans le tableau 6.1 par opposition à une étude de cohorte (dans laquelle la maladie est identifiée sous toutes ses formes).

TABLEAU 6.1 COMPARAISON ENTRE UNE ÉTUDE DE COHORTES ET UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS : ESTIMATION DES CHANCES RELATIVES (OR) DE DÉVELOPPER UNE MALADIE CORONARIENNE (MC) CHEZ DES HOMMES AVEC ET SANS CHOLESTÉROLÉMIE ÉLEVÉE

Cholestérolémie	Étude de cohortes			Étude cas-témoins		
	développe MC	ne développe pas MC	Total	MC présente	MC absente	Total
Quartile supérieur	85	462	547	38	34	72
Les trois quartiles inférieurs	116	1511	1627	113	117	230
Total	201	1973	2174	151	151	302
Chances relatives OR	2,40			1,16		

b. Biais de taux d'admission (biais de Berkson)

Ce type de biais est dû à des facteurs de sélection lors de l'admission dans les hôpitaux, et apparaît dans les études de cas hospitalisés. Beaucoup d'études cas-témoins prennent des cas dans les hôpitaux, et sélectionnent les témoins parmi les patients hospitalisés pour des raisons sans rapport avec la maladie étudiée. Il est plus probable de trouver des malades ayant une affection concomitante ou bien une complication de la maladie d'origine, dans un échantillon hospitalisé que parmi les membres de la population générale. Les causes de biais comprennent : la surcharge des symptômes ; la facilité d'accès aux soins ; et la popularité de certains établissements (particulièrement en ce qui concerne les pratiques d'admission en vigueur). Des taux d'admission différents auront pour effet un biais dans l'estimation des risques relatifs.

Ce type de biais est plus courant dans les études par observation, en particulier dans les études cas-témoins. Il est moins courant dans les expériences car les sujets sont randomisés après la sélection.

Exemple :

Des enquêtes auprès des ménages ont été menées sur un échantillon aléatoire de la population concernant les maladies musculo-squelettiques et les maladies respiratoires, avec ou sans hospitalisation récente. Dans la population générale, il n'apparaît aucune association entre les deux maladies (rapport de chances OR = 1,06). Par contre, dans le sous-ensemble de population qui a été hospitalisé au cours des six derniers mois,

les personnes ayant une atteinte musculo-squelettique avaient plus de chances d'avoir une maladie respiratoire que de ne pas en avoir (rapport de chances = 4,06). En effet, les personnes ayant les deux maladies sont plus susceptibles d'être hospitalisées que celles n'ayant qu'une seule de ces maladies. Tout ceci est illustré dans le tableau 6.2.

TABLE 6.2 MALADIES OSTÉO-ARTICULAIRES, AVEC OU SANS MALADIE RESPIRATOIRE

		Maladies ostéo-articulaires					
		Population générale			Personnes hospitalisées au cours des derniers six mois		
		Oui	Non	Total	Oui	Non	Total
Maladie respiratoire	Oui	17	207	224	5	15	20
	Non	184	2376	2560	18	219	237
	Total	201	2583	2784	23	234	257
Chances relatives OR		1,06			4,06		

c. Biais dû à l'absence de réponse.

Ce type de biais est dû au refus de participer à l'étude. Les personnes concernées sont vraisemblablement différentes des personnes qui participent effectivement. Les personnes qui ne répondent pas doivent être comparées aux participants en ce qui concerne l'exposition dominante et les variables de résultat, pour s'assurer du degré de biais dû à l'absence de réponse.

Le biais du refus de réponse est fréquent dans tous les types d'études mais il est plus grave dans les études par observation. En particulier, les enquêtes sur échantillons sont plus sujettes à ce type de biais. Si le nombre de refus est similaire dans les groupes exposé et non exposé (ou chez les cas et chez les témoins), il n'y a peut-être pas de réel problème. Il faut prévoir une information suffisante sur les variables associées dans les outils de collecte des données, en vue de vérifier l'effet du biais du refus de réponse sur les résultats. Une façon de minimiser ce type de biais dans les enquêtes est de s'assurer un taux de réponses maximal. Dans les essais contrôlés randomisés, il est possible de collecter des informations sur des facteurs associés qui peuvent renseigner sur le degré de gravité du problème, grâce à une collecte préalable d'informations et leur comparaison.

Exemple :

Un questionnaire sur les habitudes de fumer des anciens combattants aux Etats-Unis a été envoyé par la poste. On a noté que 85 % des non-fumeurs et seulement 67 % des fumeurs de cigarettes ont retourné le questionnaire dans les 30 jours. Le taux de réponse des fumeurs de pipe et de cigares était intermédiaire.

6.2.2 Biais d'interrogatoire ou d'information.

Le biais d'information est une distorsion dans l'estimation de l'effet, par suite d'une erreur de mesure ou d'un mauvais classement des sujets selon une ou plusieurs variables. Quelques types spécifiques de biais d'information sont décrits ci-après.

a. Biais de diagnostic.

Le biais de diagnostic peut se produire à la suite de l'exécution d'un nombre élevé de procédures de diagnostic sur les cas, disproportionné par rapport au nombre effectué sur les témoins. Dans une étude de cohorte, la connaissance de l'exposition préalable du sujet à une cause possible peut influencer aussi bien l'intensité que le résultat du processus de diagnostic. Par exemple, le fait de savoir qu'une personne a travaillé dans l'industrie du caoutchouc, peut conduire à une investigation pour détecter un cancer de la vessie, plus intense qu'elle ne le serait si la personne avait travaillé dans une autre industrie.

Dans une étude cas-témoins, si la présence de la maladie offre peu de manifestations cliniques et exige des tests de laboratoire ou des procédures de diagnostic pour la détecter, alors cette maladie peut passer inaperçue dans le groupe témoin si ses membres ne sont pas examinés de façon appropriée avant de les inclure dans l'étude. Par exemple, pour être sûrs de détecter la présence d'un cancer endométrial chez des personnes exposées ou non exposées à une thérapie par oestrogènes, les mêmes procédures de diagnostic doivent être pratiquées sur les deux groupes avec la même fréquence. On peut s'affranchir de ce biais en constituant le groupe témoin de personnes ayant subi les mêmes procédures de diagnostic que le groupe des cas, mais ayant fourni un résultat négatif.

Un biais similaire peut aussi apparaître dans des études expérimentales, mais ceci est rare grâce à l'élaboration et le respect rigoureux de protocoles d'étude qui évitent ce type de problème.

En général on réduit ce type de biais, d'une part par le travail en aveugle des personnes qui rendent compte des tests, en leur refusant toute information clinique pouvant identifier les cas et les témoins (ou toute information sur leur appartenance à tel groupe de traitement), d'autre part en soumettant les cas et les témoins à des procédures de diagnostic également rigoureuses.

b. Biais de remémoration.

Une erreur de classement peut apparaître si l'information sur la variable exposition est inconnue ou inexacte. Ce type de biais peut provenir de la détermination de l'exposition aux médicaments par les seuls antécédents médicaux, par le souvenir qu'ont les témoins de la variable exposition, mais d'une investigation plus approfondie des variables d'exposition pour ce qui concerne les cas. La remémoration par les cas, d'une part, et par les témoins, d'autre part, peut différer en contenu et en exactitude. Les cas sont plus à même de se remémorer les expositions, surtout si les causes potentielles de leur maladie viennent de faire l'objet d'une information médiatique.

Exemple :

On a interrogé des mères dont la grossesse s'est conclue par la mort du foetus ou des malformations (groupe des cas), et un groupe apparié de mères dont la grossesse s'est terminée normalement (groupe témoin). On a trouvé que 28 % des cas, mais seulement 20 % des témoins ont déclaré une exposition à des médicaments. Aucun résultat analogue n'a pu être trouvé ni dans les interrogatoires préalables antérieurs, ni dans d'autres dossiers médicaux.

Ce type de biais peut être évité par une stricte observation du protocole prévu, appliqué d'une façon normalisée par des investigateurs travaillant en aveugle, et par l'utilisation de données enregistrées pour compléter l'information obtenue à partir des dossiers et des interrogatoires.

6.3 Influence des biais de sélection et d'information sur les rapports de chances (OR) constatés dans des études de cas-témoins et des études de cohortes.

Les biais décrits précédemment peuvent modifier le rapport des chances (OR), et ainsi conduire potentiellement à une conclusion non valide. Les tendances de cet effet sont illustrées dans le tableau 6.3.

TABLEAU 6.3 EFFET DES BIAIS SUR LES RAPPORTS DE CHANCES (OR) CONSTATÉS DANS DES ÉTUDES CAS-TÉMOINS ET DES ÉTUDES DE COHORTES.

Type de biais	Effet sur le rapport de chances (OR)	
	Cas-témoins	Cohortes
Biais de sélection		
Prévalence-incidence	⇑ ou ⇓	improbable
Biais de Berkson	⇑ ou ⇓	sans objet
Biais de non-réponse	⇑ ou ⇓	⇑ ou ⇓
Biais de mesure		
Diagnostic	⇑	⇑
Remémoration	⇑	sans objet

Le biais de prévalence/incidence peut faire augmenter ou diminuer le rapport de chances (OR) dans une étude cas-témoins, mais cet effet est peu vraisemblable dans une étude de cohortes ou dans une expérience. Le biais de refus de réponse peut influencer les études cas-témoins et les études de cohortes, ainsi que les expériences, et ceci dans les deux sens. Les biais de sélection sont les plus difficiles à éviter. On ne peut pas éviter le biais de prévalence/incidence dans une étude cas-témoins, mais il est au moins partiellement mesurable. Le biais de Berkson n'est ni évitable, ni mesurable. Le biais de refus de réponse peut être et évité, et mesuré.

Parmi les biais d'information, le biais de diagnostic fait augmenter le rapport de chances (OR) dans les études cas-témoins, ainsi que dans les études de cohortes. Le biais de remémoration fait aussi augmenter le rapport de chances (OR) dans une étude cas-témoins, mais ne s'applique pas à une étude de cohortes. Ces deux biais sont évitables.

Les biais de sélection rendent impossible la généralisation des résultats à tous les patients atteints de la maladie étudiée, tandis que les biais de mesure influencent la validité des conclusions de l'étude.

Comme les biais sont difficiles à maîtriser dans la plupart des cas, il faut prendre soin d'en empêcher l'apparition en choisissant le plan d'étude le plus approprié, en élaborant et en observant des protocoles rigoureux. Dans le cas le plus pessimiste où ces biais ne peuvent pas être évités, il faut au moins mesurer les biais potentiels, et envisager les possibilités d'une correction statistique des résultats.

6.4 Confusion.

La confusion est un type spécial de biais, où l'effet du facteur étudié est mélangé avec les effets d'autres facteurs qui n'ont pas un rapport direct avec le problème traité dans l'étude. Une exposition E est dite confondue avec un autre facteur C pour ce qui concerne son effet sur une maladie X, si C et E sont tous deux associés à la maladie et si C et E sont associés entre eux. La confusion se manifeste dans les résultats de l'étude lorsque le facteur C intervient de façon inégale dans les groupes exposés et non exposés à E. La comparaison de l'incidence ou de la prévalence de la maladie dans les deux groupes est perturbée par la différence de présence du facteur C. C'est le seul type de biais qui peut souvent être corrigé par des ajustements statistiques (à condition de prendre les mesures appropriées au cours de l'étude).

Il ne faut pas oublier, lorsqu'on parle de confusion, que les deux facteurs sont des facteurs de risque potentiels pour la maladie. C'est l'objectif de l'étude qui détermine celui qui est la cause et celui qui est source de confusion. Par exemple, lorsqu'on étudie les effets de l'exposition à la poussière d'amiante (chez les mineurs d'amiante) sur le cancer du poumon, le tabagisme est un facteur de confusion. Nous savons que le tabagisme est étroitement associé au cancer du poumon, et que les mineurs ont tendance à fumer plus souvent que les non-mineurs. Au contraire, si le problème posé est l'association tabagisme et cancer du poumon, l'exposition à la poussière d'amiante deviendrait un facteur de confusion.

La confusion est une forme de biais et, en conséquence, elle affecte la validité de l'étude ; les estimations des coefficients de risque peuvent être systématiquement plus élevées (ou plus basses) que la vraie valeur du risque. Un ajustement tenant compte de la confusion améliorera la validité, mais diminuera la précision des estimations. Comme il est possible de faire un ajustement statistique qui tient compte de la confusion si les informations sur les variables potentielles de confusion ont été réunies, on a tendance à faire un ajustement pour tous les facteurs de confusion potentiels. Cette pratique n'est pas efficace : elle fait perdre des avantages statistiques (précision) sans faire gagner beaucoup quant à la validité, si les facteurs considérés ne sont pas réellement des facteurs de confusion. Avant ajustement pour des facteurs de confusion, on doit donc vérifier que les deux conditions de confusion sont réunies. On trouvera des détails sur la confusion dans le livre de Kleinbaum, Kupper et Morgenstern.

Lorsqu'on élabore un projet de recherche, il faut soigneusement définir quels sont les facteurs de risque retenus pour l'étude, et quels peuvent être les facteurs de confusion potentiels (c'est-à-dire des facteurs de risque connus n'ayant pas d'intérêt particulier dans la présente étude et qui pourraient être associés avec les facteurs de risque étudiés). Comme il s'agit d'un type de biais, il vaut mieux éviter ce problème si on le peut ; sinon il faut rassembler un maximum d'informations pertinentes.

Exemple :

On suppose qu'on veuille étudier le postulat d'une relation cause-effet entre la consommation d'alcool et l'infarctus du myocarde. On sait que le tabagisme est une cause de cette maladie, et on sait que la consommation d'alcool et la consommation de tabac sont en corrélation. On suppose que la consommation d'alcool n'est pas une cause de l'infarctus du myocarde. Par suite de son association avec le tabagisme, cependant, on trouverait que la consommation d'alcool est associée à la maladie et apparemment augmente le risque de l'acquérir. On pourrait même trouver une relation dose-effet apparente entre la consommation d'alcool et l'infarctus du myocarde, car les grands buveurs sont souvent aussi de grands fumeurs. Pour dissocier les effets du tabagisme de ceux de la consommation d'alcool, on peut stratifier les sujets (du groupe des cas et du groupe témoin) en sous-groupes de fumeurs et de non-fumeurs; dans chaque sous-groupe on recherche une association entre la consommation d'alcool et l'infarctus du myocarde. Le tableau 6.4 illustre l'effet de la confusion dans cette étude.

TABLEAU 6.4 RELATION ENTRE LA CONSOMMATION D'ALCOOL ET L'INFARCTUS DU MYOCARDE (IM)

A. En ignorant la consommation de tabac

Consommation d'alcool	IM	Témoins
Oui	71	52
Non	29	48
Total	100	100

Rapport de chances OR = 2,26, χ^2 = 7,62, P = 0,006 (des 2 côtés).

B. Selon le fait de fumer ou non

Consommation d'alcool	Non-fumeurs		Fumeurs	
	M	Témoins	M	Témoins
Oui	8	16	63	36
Non	22	44	7	4
Total	30	60	70	40
Rapport de chances OR	1,0		1,0	

L'augmentation statistiquement significative du risque (OR = 2,26, P < 0,01) dans l'étude qui ignore la consommation de tabac, est falsifiée. Parmi les non-fumeurs, le rapport de chances (OR) estimé pour l'infarctus du myocarde associé à la consommation d'alcool est OR = 1,0 ; il est le même parmi les fumeurs. L'effet noté dans la partie A du tableau est donc dû à la confusion avec le facteur consommation de tabac.

On peut regarder les rapports de chances (OR) spécifiques aux sous-groupes du tableau 6.4 comme représentant l'effet de l'alcool, "ajusté à la consommation de tabac", sur le risque de l'infarctus du myocarde. Au niveau conceptuel, l'effet de la consommation de tabac a été maintenu constant, mais non dans le sens expérimental. Si les deux rapports de chances OR (fumeurs/non-fumeurs) avaient été différents, une estimation globale de l'effet de la consommation d'alcool sur l'infarctus du myocarde ne serait pas facile. Des méthodes statistiques d'ajustement incorporent l'emploi de la standardisation (utilisant comme standard une population hypothétique où les groupes exposés et non exposés présentent la même distribution du facteur de confusion). Une méthode courante pour une telle standardisation met en jeu le rapport de chances OR ajusté de Mantel-Haenzel (voir le livre de Kleinbaum, Kupper et Moganstern pour les détails).

6.5 Options pour maîtriser la confusion dans les études par observation.

Il existe plusieurs méthodes pour maîtriser la confusion, soit en l'évitant, soit par des ajustements qui en tiennent compte dans l'analyse.

1. Limitations imposées dans le plan d'étude.

Cette méthode pour maîtriser la confusion consiste simplement à spécifier un domaine étroit pour une ou plusieurs variables parasites avant d'admettre les sujets dans l'étude (par exemple, limitée aux hommes de race blanche, ou aux sujets âgés de 40 à 50 ans). Cette limitation s'applique aux deux groupes comparés (cas et témoins, ou exposés et non-exposés). Ceci a pour effet de supprimer des variables de confusion, et de retenir des groupes relativement homogènes pour comparaison. L'inconvénient de cette méthode est qu'on ne peut généraliser l'étude qu'au petit groupe ainsi défini. L'étude aurait une validité externe pour le segment étroit de population correspondant à cette définition, mais elle ne serait pas très utile pour l'ensemble de la population concernée.

2. Appariement.

L'appariement consiste à imposer des contraintes dans la sélection des groupes à comparer, si bien que le groupe à étudier et le groupe de comparaison ont des distributions similaires de la variable de confusion potentielle. Un exemple classique est le choix du groupe témoin pour qu'il corresponde au groupe des cas en ce qui concerne l'âge et le sexe. Après un tel choix, l'âge et le sexe ne sont plus des variables de confusion (même si celles-ci sont associées à la maladie, l'association entre la variable exposition et la maladie n'est pas confondue par ces variables). Bien que cette approche soit moins restrictive que la sélection d'un segment étroit de la population concernée, l'appariement limite la population concernée à celle ayant les caractéristiques du groupe étudié.

L'analyse des résultats d'études avec appariement impose d'incorporer le plan d'appariement (car les deux groupes ne sont pas statistiquement indépendants) et souvent la précision est réduite. Par exemple, si une étude avec appariement porte sur 100 cas et 100 témoins, ceci équivaut à seulement 100 observations (100 paires assorties), et l'efficacité statistique est environ 60 % de celle d'une étude de 100 cas et de 100 témoins non appariés. Aussi l'appariement doit-il être fait judicieusement. En outre, l'appariement selon plusieurs variables simultanément peut conduire à un excès d'appariement, effaçant toute association potentielle, et donnant des résultats qui ne sont jamais statistiquement significatifs.

3. Stratification dans l'analyse sans appariement.

Cette méthode consiste essentiellement à restreindre l'analyse, plutôt que le plan d'échantillonnage, à des domaines étroits (des strates) de la variable parasite. Une mise en commun des résultats obtenus pour les différentes strates est éventuellement possible s'il n'y a pas d'interaction entre les deux facteurs. Le tableau 6.4 présente un exemple.

4. Modélisation mathématique dans l'analyse.

Cette démarche implique le recours à des méthodes statistiques sophistiquées dans l'analyse, telles que la régression linéaire multiple, la régression logistique, etc. Il s'agit d'une forme de stratification dans l'analyse et la mise en commun des informations, mais dans laquelle la stratification et la globalisation respectent une relation mathématique hypothétique. Par ces méthodes on peut explorer différents types de relations qui peuvent se révéler plus efficaces statistiquement que l'analyse des strates individuelles. Voir pour plus de détails Kleinbaum, Kupper et Morganstern, ou Hosmer et Lemshow.

6.6 Recommandations pour minimiser le biais dans les études analytiques.

1. Les cas doivent être limités aux cas incidents et doivent être des entités homogènes ou des échantillons aléatoires de l'ensemble des cas.
2. Il faut toujours expliciter au préalable les définitions, le protocole d'interrogatoire, et les critères d'exclusions.
3. Il faut toujours choisir au moins deux groupes témoins :
   a. Un groupe hospitalisé, de préférence choisi parmi des patients ayant subi les mêmes procédures de diagnostic que les cas étudiés ; les témoins sont soit appariés aux cas étudiés, de préférence selon des variables stratifiées, soit choisis au hasard parmi des témoins potentiels ;
   b. Un groupe témoin choisi dans la population générale.
4. L'analyse doit être complète. Toutes les variables de confusion potentielles, connues, qui n'ont pas été traitées par appariement doivent faire l'objet d'une analyse par stratification ou par des techniques d'analyse multivariée.

6.7 Références et pour en savoir plus

Fletcher, H. R., Fletcher, W. S. and Wagner. H. E. Clinical epidemiology: the essentials. London: Williams and Wilkins, 1982.

Hosmer, D. W. and Lemeshow, S. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons, 1989.

Kleinbaum, G. D., Kupper, L. L. and Morganstern, H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

Sackett, D. L., Haynes, R. B., Guyatt G. H.and Tugwell, P. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1991.

Chapitre 7

Les principales mesures du risque

7.1 Introduction

Les recherches dans le domaine de la santé impliquent l'estimation du risque d'une maladie, ou bien la probabilité de son apparition sous une forme ou une autre. Les mesures du risque varient selon le type de variable et selon le plan d'étude. Dans ce chapitre, nous examinerons quelques indicateurs de risque habituellement utilisés, ainsi que les relations entre eux.

7.1.1 Revue des notations en calcul des probabilités.

Le risque est essentiellement une mesure de probabilité. On peut considérer presque tous les aspects de l'analyse statistique de données épidémiologiques comme des concepts de probabilité, tandis que les conclusions sont presque toujours accompagnées d'un calcul des probabilités de différents événements. Dans le test d'hypothèse, l'incertitude dans les conclusions de la recherche est liée à la probabilité d'obtenir des données qui sont concordantes avec l'hypothèse. Dans les études descriptives, les incertitudes dans les paramètres estimés sont exprimées sous la forme d'intervalles de confiance obtenus par des calculs de probabilité.

La probabilité est une mesure de l'incertitude. Elle est souvent exprimée comme une fréquence relative, c'est-à-dire, parmi tous les événements possibles, combien de fois est-il vraisemblable qu'un événement déterminé se produise ? Evidemment, la probabilité se réfère à des événements futurs, mais elle est estimée d'après notre expérience passée. Par exemple, dans un essai clinique, si 60 % des patients prenant un médicament constatent un soulagement de leurs symptômes, alors on peut estimer que la probabilité de soulagement

du symptôme dans le futur est de 60 % (sur 100 patients souffrant du même état pathologique et prenant ce médicament, 60 constateront un soulagement). Il faut aussi noter que la probabilité est en fait une mesure concernant un groupe d'individus, mais il est difficile d'expliquer comment ce concept s'applique à l'individu. Cependant, nous comprenons tous ce que veut dire l'énoncé : la chance de soulagement du symptôme est de 60 %.

Par définition, la probabilité est un nombre compris entre 0 et 1 (0 % et 100 %). Etant donné qu'il s'agit d'une fréquence relative, le numérateur est le nombre d'événements et le dénominateur est le nombre d'individus susceptibles de subir l'événement. Par exemple, si dans une population de N individus, N_M présentent une maladie, la probabilité qu'une personne choisie au hasard dans cette population aura cette maladie est N_M/N.

Si, dans cette même population, N_S est le nombre d'individus exposés à un certain facteur S et si N_{SM} est le nombre de personnes parmi celles exposées au facteur qui ont la maladie, alors la probabilité conditionnelle de la maladie en présence de ce facteur est N_{SM}/N_S. Cette probabilité conditionnelle s'écrit P(M/S), et on peut voir que :

$$P(M/S) = \frac{N_{SM}}{N_S} = \frac{(N_{SM}/N)}{(N_S/N)} = \frac{P(D \text{ et } S)}{P(S)}$$

Trois lois fondamentales sont utilisées dans les calculs de probabilités:

1. La probabilité est un nombre compris entre 0 et1.

2. P(A ou B) = P(A) + P(B) si les événements A et B s'excluent mutuellement.

   P(A ou B) = P(A) + P(B) - P(A et B) si les événements A et B ne s'excluent pas mutuellement.

3. P(A et B) = P(A) x P(B) si les événements A et B sont indépendants

   P(A et B) = P(A) x P(B/A) = P(B) x P(A/B) si les événements A et B ne sont pas indépendants.

L'utilisation répétée des règles précédentes permet de comparer les probabilités de différents événements dans les études épidémiologiques et de calculer les estimations de risques appropriées ainsi que leur écart-type.

7.1.2 Utilisation des probabilités dans les outils de diagnostic.

On mesure souvent l'exactitude des outils de diagnostic par la fréquence des diagnostics qui identifient correctement les individus malades (sensibilité du test), et la fréquence de ceux qui identifient correctement les sujets en bonne santé (spécificité du test). A partir de ces mesures on peut tirer la valeur prédictive d'un test positif ou négatif.

7.2 Emploi des probabilités pour évaluer les risques dans les études épidémiologiques.

7.2.1 Incidence et prévalence

La mesure fondamentale du risque est la probabilité de maladie (ou de tout autre résultat pris en considération). Deux grandeurs sont utilisées habituellement : la prévalence et l'incidence. La prévalence mesure la probabilité de la présence de la maladie, tandis que l'incidence mesure la probabilité de l'apparition de la maladie. L'expression formelle en est la suivante :

Prévalence ponctuelle = nombre d'individus dans la population ayant la maladie (ou une caractéristique) à un moment déterminé, par rapport à la population totale, au même moment.

Prévalence périodique = nombre d'individus dans une population ayant la maladie pendant une période déterminée, par rapport à la population totale au cours de la même période.

Dans les deux cas, le numérateur est le nombre de cas existants. C'est la mesure qui est fournie par une enquête transversale.

Au contraire, pour l'incidence le numérateur est le nombre de cas nouveaux apparus. Comme on l'a vu précédemment, il y a deux façons de mesurer l'incidence selon le dénominateur utilisé : l'incidence cumulée et la densité d'incidence. Ces deux grandeurs estiment la probabilité d'acquérir la maladie, mais l'unité de mesure est différente dans les deux méthodes. L'incidence cumulée estime la probabilité d'acquérir la maladie par personne, et la densité d'incidence estime la probabilité d'acquérir la maladie par personne et par unité de temps.

7.2.2 *Mesures (ou indicateurs) d'association.*

Les mesures d'association entre une exposition et un résultat impliquent toujours les probabilités des divers événements. Le choix de la mesure à utiliser dépend de la stratégie du plan de recherche. On peut calculer la probabilité seulement lorsque l'on peut définir clairement la population à risque.

Études de cohortes.

Lorsque l'on compare les probabilités de maladie dans deux groupes, comme dans le cas d'une étude de cohorte où l'on compare la probabilité de maladie dans le groupe exposé avec la probabilité de maladie dans le groupe non exposé, on utilise une mesure relative. Cette grandeur, le risque relatif (RR), est le rapport entre ces deux probabilités :

RR = incidence parmi les individus exposés I_e par rapport à l'incidence parmi les individus non exposés, I_o.

$$RR = I_e/I_o$$

On peut utiliser l'une ou l'autre des définitions de l'incidence. Par exemple, dans une étude de cohorte comprenant 400 fumeurs et 600 non fumeurs, on a relevé l'incidence de l'hypertension sur une période de 10 ans. Le tableau ci-dessous résume les données à la fin de l'étude.

		Hypertension		
		Oui	Non	Total
Fumeurs	Oui	120	280	400
	Non	30	570	600
	Total	*	*	1000

La probabilité de l'hypertension parmi les fumeurs, P(H/F), exprimée aussi I_e (incidence parmi les exposés) est :

$$I_e = 120 / 400 = 0,30.$$

La probabilité de l'hypertension parmi les non fumeurs, P(H/nonF), exprimée aussi I_o (incidence parmi les non exposés), est :

$$I_o = 30 / 600 = 0,05.$$

Le risque relatif est alors : $RR = I_e / I_o = 0,3 / 0,05 = 6,0$.

Un risque relatif RR supérieur à 1 indique que le facteur est associé positivement à la maladie (l'exposition, ici fumer, accroît les chances d'avoir la maladie). Un risque relatif inférieur à 1 indique un facteur de protection (l'exposition, par exemple la vaccination, diminue les chances de maladie). Noter que dans une étude de cohorte, on peut calculer une vraie valeur de probabilité (risque), car la population à risque est suivie et tous les cas nouveaux de maladie (au cours de la période considérée) ont été identifiés. Les totaux en bas de colonne (nombre total de personnes malades et non malades) ne doivent pas être utilisés comme dénominateurs pour un calcul de probabilités.

Une autre grandeur qui est souvent tirée des probabilités de maladie dans deux groupes est le risque attribuable (RA). Il s'agit ici du supplément de risque dans le groupe exposé vis-à-vis du groupe non exposé. Cette grandeur est simplement la différence centre les deux incidences :

$$RA = I_e - I_o = 0,3 - 0,05 = 0,25$$

On peut donc attribuer 25% des nouveaux cas de hypertension dans le groupe exposé au fait de fumer.

Quelquefois le risque attribuable est exprimé par rapport à l'incidence I_T pour l'ensemble de la population ; c'est le risque attribuable dans la population RAP, soit :

$$RAP = (I_T - I_o) / I_T$$

où I_T = nombre total des cas/population totale.

$$I_T = (120 + 30)/1000 + 0,15$$

$$RAP + (0,15 – 0,05)/0,15 = 0,666 \text{ soit } 66,6\%$$

Cette expression est équivalente à :

$$RAP = P_e(RR - 1) / [1 + P_e(RR - 1)]$$

où P_e est la proportion de la population exposée au facteur de risque.

Une autre mesure du risque attribuable est la fraction étiologique attribuable (EF), qui est le risque attribuable rapporté à l'incidence totale dans le groupe exposé. Cette grandeur répond à la question : parmi tous les cas de maladie dans le groupe exposé, quelle est la proportion de cas imputables à l'exposition ?

$$EF = (I_e - I_o) / I_e = (0{,}30 - 0{,}05) / 0{,}30 = 0{,}833,$$
soit 83,3 %.

Cette expression est équivalente à :

$$EF = (RR - 1) / RR = 1 - 1 / RR.$$

Ainsi dans l'étude précédente, 66,6 % des cas d'hypertension dans la population sont imputables au fait de fumer, et 83,3 % des cas d'hypertension parmi les fumeurs sont imputables au fait de fumer. Ces deux résultats peuvent servir pour estimer le risque évitable, le nombre de cas qui pourraient être évités si le facteur de risque était supprimé de la population. Ces grandeurs constituent donc un outil utile pour la santé publique dans l'élaboration de programmes de prévention des maladies.

En général, dans une étude de cohorte, les résultats sont rassemblés sous forme de tableau à quatre cases (2x2), exposition ou non, et présence ou non de la maladie, de la façon suivante :

		Maladie (ou résultat considéré)		
		Présente	Absente	Total
Exposition	Présente	a	b	a+b
	Absente	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	N = a+b+c+d

Alors on a les formules suivantes :

I_e = a/(a + b) I_o = c/(c + d)

RR = a(c + d) / c(a + b)

RA = [a/(a + b)] - [c/(c + d)]

RAP = [(a + b/N)(RR - 1)] / [1 + (a + b/N)(RR -1)]

EF = 1 - 1/RR

Études cas-témoins

Dans les études comparatives cas-témoins, il est évident que l'incidence n'est pas mesurable, donc aucune estimation du risque relatif n'est possible. Cependant, si la maladie est rare, on peut faire une approximation ; cette grandeur est appelée le rapport des chances ou Odds Ratio (OR). On suppose que le tableau ci-dessus représente les résultats d'une étude cas-témoins. Dans ce cas, les totaux (a + c) et (b + d) sont imposés par le plan d'étude et sont donc des dénominateurs valides ; au contraire les totaux (a + b) et (c + d) sont des résultats de l'étude et ne sont pas des dénominateurs valides. Les seules probabilités mesurables sont la prévalence des facteurs de risque dans le groupe malade (a + c) et celle dans le groupe témoin non malade (b + d). Une mesure basée sur la probabilité constitue les "chances" (odds) qu'un événement se réalise. Dans le groupe des malades, les chances d'avoir été exposé sont (a/c), tandis que dans le groupe non malade les chances sont (b/d). On appelle le rapport entre ces chances des deux groupes, le rapport des chances ou Odds Ratio, OR.

Soit : OR = (a/c)/(b/d) = ad/bc

Noter que ce rapport OR se calcule facilement à partir du tableau de résultats à quatre cases. On peut aussi montrer que c'est une bonne approximation du risque relatif RR lorsque la maladie est rare :

RR = [a/(a + b)] / [c/(c + d)] = (ac + ad)/(ac + bc)

Lorsque la maladie est rare, (ac) est bien plus petit que (ad) et (bc) et la formule précédente s'approche de :

RR = ad / bc = OR

Ainsi dans une étude cas-témoins, le rapport des chances OR mesure l'association entre la maladie et le facteur de risque. Noter que les calculs de risque attribuable ne sont pas possibles dans une telle étude, car les cas et les témoins sont présélectionnés, donc l'incidence ne peut pas être calculée. Cependant, quelques chercheurs utilisent des valeurs de OR à la place de RR pour calculer des grandeurs équivalentes de RA et EF. Dans la grande majorité des cas, cette pratique n'est pas justifiée. Dans les cas particuliers où la prévalence de la maladie est très faible, on peut accepter l'argument que RR est approximativement égal à OR si l'incidence est faible.

Dans notre exemple, si les mêmes résultats s'appliquaient à une étude cas-témoins comportant 150 cas d'hypertension et 850 témoins sans hypertension, le tableau se présenterait de la façon suivante :

		Hypertension		
		Oui	Non	Total
Fumeurs	Oui	120	280	*
	Non	30	570	*
	Total	150	850	1000

Rapport des chances d'exposition :

OR = 120 x 570 / 30 x 280 = 8,14.

Enquêtes transversales

Dans le cas d'une étude transversale, l'échantillon est la population totale. Par conséquent, la prévalence de la maladie et la prévalence du facteur de risque peuvent être estimées. Ici tous les éléments du tableau à quatre cases sont des mesures valides et ils permettent de calculer les probabilités appropriées. Noter cependant que ces probabilités ne représentent pas "le risque d'acquérir la maladie", mais seulement une mesure de la prévalence.

Toutes les grandeurs définies plus haut peuvent être calculées à partir du tableau à quatre cases, et, sous réserve que nous parlons ici de prévalence et non pas d'incidence, leurs définitions sont valides.

Le risque relatif RR et le rapport des chances OR seront calculés de la même façon, ainsi que d'autres quantités telles que RA et EF. Si la prévalence et l'incidence sont similaires, ces grandeurs peuvent avoir les mêmes interprétations. Le plus important est que le test d'hypothèses concernant les différentes probabilités est valide dans ce type d'étude, et peut donner les bases pour améliorer ensuite l'estimation du risque au moyen d'études mieux adaptées (études de cohorte, quasi-expérimentales ou expérimentales).

Dans le tableau rassemblant les observations, tous les nombres contenus dans les cases sont maintenant des nombres valides. Ainsi dans le cas d'une enquête transversale, le tableau précédent se présenterait de la façon suivante :

		Hypertension		
		Oui	Non	Total
Fumeurs	Oui	120	280	400
	Non	30	570	600
	Total	150	850	1000

7.2.3 Variations statistiques dans les mesures.

Noter que toutes les mesures précédentes sont des estimations ponctuelles de la valeur appropriée de l'association. Comme les études sont habituellement basées sur des échantillons, il nous faut connaître l'erreur aléatoire associée à ces estimations, c'est-à-dire quel est le domaine possible de valeurs dans lequel se trouve la vraie valeur. Il nous faut déterminer la distribution de probabilité de ces mesures, puis calculer l'intervalle de confiance approprié. Ces concepts sont discutés en détail dans le chapitre 8. Ici nous nous contenterons de dire qu'en règle générale il est possible de calculer l'écart-type de ces estimations, puis à partir de celui-ci de déterminer les intervalles de confiance à l'aide de l'approximation de la loi normale, c'est-à-dire :

- l'intervalle de confiance est égal à l'estimation plus ou moins 2 fois l'écart-type, avec un niveau de confiance de 95 %.

7.3 Références et pour en savoir plus

Abramson, J. H. Survey methods in community medicine. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1979.

Barker, D. J. P. and.Bennet, F. J. Practical epidemiology. New York: Churchill Livingstone, 1976.

Fleiss, J. L. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley and Sons, 1981.

Kelsey, J. L., Thompson, W. D. and Evans, A. S. Methods in observational epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1986.

Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L.and Morganstern, H. Epidemiologic research. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

Lilienfeld, A. M. and Lilienfeld, D. E. Foundations of epidemiology. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1980.

Beaglehole, R., Bonita, R. and Kjellstrom, T. Basic epidemiology. Geneva: WHO, 1993.

Chapitre 8

Analyse statistique des données

8.1 Introduction

Dans la plupart des études de recherche, l'information rassemblée concerne seulement un échantillon de la population considérée (population cible). Pour en tirer des conclusions concernant la population totale il faut procéder à l'analyse statistique des données, qu'il s'agisse d'une simple étude descriptive ou d'un essai contrôlé randomisé. L'objet de ce manuel est d'aider à la préparation d'une proposition de recherche et non de traiter de l'analyse des données. Cependant, comme le choix du plan de recherche a un impact direct sur l'analyse des données, il est important d'avoir une idée du type d'analyse envisagé dès l'élaboration du projet d'étude. Aussi, allons-nous traiter brièvement les aspects importants de l'analyse statistique.

8.2 Les bases de l'analyse statistique

Les principes fondamentaux de la théorie de la probabilité (cités brièvement dans le chapitre 7) sont utiliés dans l'inférence statistique. Toutes les inférences sont fondées sur trois concepts primaires : la population concernée (U), l'ensemble des caractéristiques (variables) attachées à chaque unité de cette population (V), et la distribution de probabilité (P) de ces caractéristiques dans la population.

La population (U)

La population est l'ensemble des unités d'observation qui sont à considérer et qui constituent la cible de l'investigation. Par exemple, pour déterminer l'efficacité d'un médicament donné dans une maladie,

la population comprendra tous les patients possibles ayant cette maladie. Pour déterminer la prévalence de l'infection par le VIH parmi les personnes vivant de la prostitution dans un pays, la population (le terme "population" est ici synonyme de "population cible" citée au chapitre 7) comprendra toutes les personnes relevant de cette catégorie dans la population générale.

Dans toute étude de recherche, il est essentiel d'identifier clairement et avec précision la population. Le succès de l'investigation dépendra beaucoup de l'identification de la population concernée. Souvent la population concernée n'est pas observable, alors une population moins nombreuse est identifiée comme sujet de l'étude. Par exemple, dans les essais cliniques, avant randomisation, on exclut certains patients pour différentes raisons ; alors la population étudiée est quelque peu différente de la population cible. Cette distinction doit être faite clairement au début de l'étude et aussi au moment de l'analyse des données et de leur interprétation, de façon à assurer la validité des inférences tirées de l'étude.

Les variables (V)

Une fois que la population est identifiée, il nous faut définir clairement quelles sont les caractéristiques des unités de la population (sujets de l'étude) que nous nous proposons d'étudier. Par exemple, dans le cas de l'étude sur le VIH citée plus haut, il nous faut définir le VIH (une méthode fiable et valide pour identifier le VIH chez l'individu), et préciser quelles sont les autres caractéristiques des personnes que nous désirons étudier. (par exemple, âge, sexe, niveau d'instruction, etc.). Pour le succès de l'étude de recherche, il faut disposer de définitions et de méthodes claires et précises (simple observation, mesure de laboratoire, batterie de tests à l'aide d'un questionnaire) pour mesurer ces caractéristiques.

Les variables sont caractérisées de plusieurs façons et, dans le contexte de la statistique, elles sont habituellement soit discrètes, soit continues. Les variables discrètes sont celles qui ne peuvent prendre qu'un petit nombre de valeurs possibles, par exemple, sexe (masculin, féminin), incidence d'une maladie (oui, non). Les variables continues sont celles qui peuvent théoriquement prendre toute valeur à l'intérieur d'un domaine compris entre un minimum et un maximum, par exemple, âge, pression sanguine. Il y a certaines variables de nature discrète mais présentant de nombreuses valeurs et qui sont similaires à des variables continues ; elles sont considérées comme des variables continues dans la plupart des calculs statistiques. Ce sont, par exemple,

le nombre d'années de scolarité ou le nombre de personnes dans un foyer.

La distribution de probabilité (P)

C'est cette distribution de probabilité qui constitue le lien crucial entre la population et ses caractéristiques, lien qui nous permet de tirer des inférences sur la population à partir des observations sur échantillon. La distribution de probabilité est une façon d'énumérer les différentes valeurs que peut prendre la variable et de préciser la fréquence d'apparition de chacune de ces valeurs dans la population. La distribution réelle de cette fréquence s'approche d'une courbe théorique représentant la distribution de probabilité.

Les distributions de probabilité habituelles sont la distribution binomiale, de Poisson et normale. La plupart des analyses statistiques pratiquées dans les recherches en matière de santé, utilisent l'une ou l'autre de ces trois distributions de probabilité. Par exemple, l'incidence d'une maladie relativement répandue peut être approchée par une distribution binomiale, tandis que l'incidence d'un événement rare (nombre de morts dans les accidents de véhicules) peut être considérée suivre une distribution de Poisson. Les variables continues (pression sanguine, battements du coeur) sont souvent considérées comme distribuées normalement.

Les distributions de probabilité sont caractérisées par des "paramètres", quantités qui nous permettent de calculer les probabilités de différents événements concernant la variable, ou bien de déterminer la probabilité d'une valeur particulière de la variable. Par exemple, la distribution binomiale a deux paramètres n et π. La distribution est binomiale lorsqu'on observe un nombre donné de sujets (n) dont la caractéristique est dichotomique (elle ne peut prendre que deux valeurs possibles), et que chaque sujet a la même probabilité (π) de présenter une valeur et la probabilité ($1 - \pi$) de présenter l'autre valeur. L'inférence statistique consiste à trouver la valeur de π dans la population à partir de l'observation d'un échantillon choisi avec soin.

Par ailleurs la distribution normale est une courbe mathématique définie par deux paramètres : la moyenne des valeurs de la variable (μ) et l'écart-type (σ) ; leurs définitions sont données à la section 8.3.3.

Le type d'analyse statistique pratiquée dépend beaucoup du plan d'étude, et en particulier du fait que l'étude est descriptive ou

non, et du plan d'échantillonnage utilisé pour prélever l'échantillon dans la population.

8.3 Études descriptives.

L'objectif des études descriptives est d'estimer la valeur des paramètres de la distribution de probabilité, ou une fonction de ces paramètres. Se basant sur ce qui a été observé dans l'échantillon, on calcule une estimation (valeur la plus probable) des valeurs relatives à la population et on mesure l'exactitude de cette estimation. Cette mesure d'exactitude est basée sur ce qu'on appelle la distribution d'échantillonnage de l'estimation.

8.3.1 Exactitude des estimations

Une étude descriptive est entreprise qui permet d'obtenir l'estimation (E) d'un paramètre. Il faut savoir comment cette valeur E va changer si on observe un autre échantillon. La distribution des valeurs de E au cours des répétitions de l'échantillonnage (fait dans des conditions identiques au premier) est appelée distribution d'échantillonnage de E. Cette distribution peut être déterminée empiriquement en répétant effectivement le processus d'échantillonnage, mais cela est bien sûr à la fois difficile et non justifié. Il est possible d'obtenir une approximation de la distribution d'échantillonnage en se basant simplement sur la théorie de l'échantillonnage.

Une fois obtenue la distribution d'échantillonnage, nous pouvons répondre à la question suivante : de combien s'approche l'estimation du paramètre de sa vraie valeur ? Evidemment nous ne pouvons pas être certains à 100 % de la réponse à cette question, car nous n'avons observé qu'un seul échantillon. Cependant, en se basant sur la distribution d'échantillonnage, on peut dire avec un certain degré de confiance (par exemple avec une certitude de 95 %) que l'estimation se situe dans un intervalle de $\pm$ x autour de la vraie valeur. Cet intervalle est appelé intervalle de confiance. Plus le niveau de confiance de l'affirmation est grand, plus l'intervalle de confiance est large. Comme nous le verrons plus loin sur des exemples, l'intervalle de confiance pour un niveau de confiance donné, décroît si la taille de l'échantillon augmente. Intuitivement, plus on a d'informations (n élevé), plus on est sûr du résultat (intervalle de confiance plus étroit, ou niveau de confiance accru pour un même intervalle).

8.3.2 Estimation des paramètres dans une distribution binomiale.

Lorsque l'étude concerne un événement dichotomique (comme l'incidence d'une maladie), l'objectif est d'obtenir une estimation de la probabilité de l'apparition de l'événement (taux d'incidence) dans la population. En se basant sur la distribution de probabilité binomiale, on montre que la meilleure estimation de π est la proportion p dans l'échantillon (nombre d'événements dans l'échantillon divisé par la taille de l'échantillon, n).

Pour évaluer l'exactitude de cette estimation (c'est-à-dire de combien p est proche de la vraie valeur π), il nous faut connaître la variabilité prévue pour p dans des échantillons répétés prélevés selon le même plan (distribution d'échantillonnage de p). On montre que la distribution de p est approximativement normale, avec une moyenne π et un écart-type s, où $s = \sqrt{\pi(1 - \pi)/n}$. En utilisant les propriétés de la distribution normale, on peut dire, avec un niveau de confiance de 95 %, que la vraie valeur de π se situe dans l'intervalle $p \pm 1,96s$.

Exemple 1

> Dans une étude pour déterminer la prévalence de l'infection par le VIH chez les personnes vivant de la prostitution, sur un échantillon de 150 prostituées on en a trouvé 42 qui étaient séropositives au VIH. L'estimation de la prévalence du VIH est donc 28%, avec un écart-type de 3,67%. L'intervalle de confiance au niveau de 95 % pour la prévalence du VIH parmi les prostituées de cette population générale, est donc 28 + 1,96*3,67 = (20,82 % à 35,18 %). Autrement dit, sur la base de cette enquête, on peut affirmer avec 95 % de certitude que la vraie prévalence peut être aussi basse que 21 % ou aussi élevée que 35 %.

Noter qu'au chapitre 7, nous avons discuté de divers paramètres et fonctions de paramètres concernant des distributions binomiales, lorsque nous avons parlé de l'incidence, de la prévalence et des risques relatifs.

Les risques relatifs RR et les rapports de chance OR obtenus dans des études de cohortes et de cas-témoins sont des estimations des vrais risques relatifs dans la population d'où sont extraits les échantillons étudiés. Pour compléter l'étude il nous faut donc calculer la distribution d'échantillonnage de ces estimations. Dans la plupart des cas on suppose que les distributions d'échantillonnage suivent approximativement la loi normale (ce qui est statistiquement acceptable si la taille de l'échantillon est grande et si l'échantillonnage est fait

selon des méthodes de probabilité). Alors il nous faut seulement calculer l'écart-type de ces estimations pour en déduire les intervalles de confiance. La plupart des logiciels utilisés pour calculer les risques relatifs RR ou les rapports de chance OR donnent aussi l'écart-type sur ces valeurs, et dans certains cas les intervalles de confiance.

8.3.3 *Estimation des paramètres dans une distribution normale.*

Dans le cas d'une variable X ayant une distribution normale, nous devrons connaître la moyenne μ et l'écart-type σ. La meilleure estimation de ces paramètres est la moyenne de l'échantillon $\bar{x}$ (moyenne arithmétique de toutes les observations dans l'échantillon) et l'écart-type de l'échantillon σ.

$$\sigma = \sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2/(n-1)}$$

La distribution normale présente la propriété d'être une loi de probabilité symétrique et le centre de la distribution est μ.

Ainsi, l'intervalle : moyenne ± 1,96 * écart-type, contient 95 % des valeurs de la variable, c'est-à-dire qu'il y a une probabilité de 95 % que la valeur de la variable se trouve dans cet intervalle. $\bar{x}$ ±

Une autre raison d'utiliser couramment la distribution normale dans l'inférence statistique est que les fonctions de paramètres sur l'échantillon (moyenne, risques relatifs, coefficient de corrélation, etc.) présentent une distribution d'échantillonnage suivant la loi normale, si la taille de l'échantillon est suffisamment grande.

La plupart des recherches dans le domaine de la santé impliquent seulement des inférences sur les valeurs moyennes. La moyenne de l'échantillon présente une distribution normale de moyenne μ et d'écart-type (écart-type de la moyenne) $s/\sqrt{n}$. Ainsi l'intervalle de confiance au niveau de confiance 95 % pour la moyenne de la population est :

,

ou plus simplement : moyenne de l'échantillon ± 2*écart-type de la moyenne. On trouvera dans le livre de Kleinbaum, Kupper et Morgenstern, et celui de Glantz, la description détaillée de problèmes courants d'estimation et des formules pour les intervalles de confiance.

8.4 Études analytiques.

Contrairement aux études descriptives, les études analytiques non seulement décrivent la population, mais aussi comportent des tests d'hypothèses. L'étude part de la formulation d'hypothèses de recherche, et à partir des observations faites dans l'étude, il nous faut tirer des conclusions sur la validité de ces hypothèses. L'inférence se déroule en deux étapes : estimation des paramètres des distributions de probabilité pertinentes, et test des hypothèses (ou test de signification) concernant ces paramètres.

8.4.1 Tests statistiques des hypothèses

Un test d'hypothèse comporte plusieurs étapes :

Étape 0. Identifier l'hypothèse nulle.

C'est un nouvel énoncé de l'hypothèse de recherche sous la forme "nulle", par exemple "traitement sans effet", "aucune différence entre les taux de survie", "aucune différence entre les taux de prévalence", "risque relatif égal à un", etc. L'hypothèse nulle est souvent énoncée dans les objectifs de recherche. L'hypothèse nulle doit être "testable", c'est-à-dire il doit être possible d'identifier quels sont les paramètres à estimer, et il doit être possible d'estimer le paramètre, son écart-type et la distribution d'échantillonnage, grâce au plan de l'étude.

Étape 1. Déterminer les niveaux a et b des risques d'erreur acceptables dans l'inférence.

Comme l'inférence est basée sur un échantillon de la population, on ne peut jamais être absolument sûr que l'hypothèse nulle est vraie ou fausse en ce qui concerne la population. La décision est dichotomique : accepter l'hypothèse nulle H_o ou rejeter H_o. Deux risques d'erreur d'inférence sont possibles. Le risque d'erreur de première espèce (α) est la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle par erreur lorsqu'elle est vraie, et le risque d'erreur de deuxième espèce (β) est la probabilité d'accepter l'hypothèse nulle par erreur lorsqu'elle est fausse. Ceci est résumé dans le tableau suivant :

	Situation dans la population	
Decision (basée sur les résultats sur échantillon)	H_0 est vraie	H_0 est fausse
Accepter H_0	Pas d'erreur	Erreur de deuxième espèce ou β
Rejeter H_0	Erreur de première espèce ou α	Pas d'erreur

Noter que le but de l'étude est de minimiser à la fois α et β ; cependant, ces erreurs jouent en sens inverse. Si l'une diminue, l'autre tend à augmenter. Souvent l'investigateur planifie l'étude pour avoir le niveau désiré pour α, et minimise β pour cette condition. Le test statistique d'hypothèse est donc souvent réalisé après choix de α et du meilleur test statistique disponible qui minimisera β. Le choix de α et β est fait après avoir déterminé les conséquences de chacune de ces erreurs et il est fixé au moment de l'étude.

Étape 2. Déterminer le meilleur test statistique adapté à l'hypothèse nulle énoncée.

Ce test dépend du plan d'étude, du type de variable et du type de distribution de probabilité de la variable. Par exemple, l'hypothèse nulle postulée est que les taux de prévalence d'une maladie parmi deux groupes de population sont les mêmes. Des échantillons sont tirés au hasard et indépendamment dans les deux groupes de population. La variable, de nature discrète dichotomique, est la maladie, et la taille de l'échantillon est fixée. La distribution de probabilité dans les populations est donc binomiale et le paramètre de cette distribution est le taux de prévalence ; celui-ci est estimé par les taux de prévalence dans les échantillons. Ceux-ci ont une distribution approximativement normale (distribution d'échantillonnage). Donc des tests de z ou de χ^2 sont les plus appropriés (voir ci-après).

Étape 3. Faire le test statistique

Il s'agit de calculer la grandeur statistique (z ou χ^2) et de comparer la valeur calculée avec la distribution théorique. Si la valeur observée est en dehors des limites entre lesquelles la probabilité est

inférieure à α pour la distribution d'échantillonnage, l'hypothèse nulle est rejetée.

Étape 4. Calculer la puissance du test.

Si l'hypothèse nulle n'est pas rejetée, c'est-à-dire si la valeur calculée de la grandeur statistique est entre les limites pour α, alors la puissance statistique du test (1 - β) doit être calculée pour un certain écart minimum acceptable par rapport à l'hypothèse nulle. Si la puissance statistique est trop basse, on peut recommander de répéter l'étude avec une taille d'échantillon plus grande. Si la puissance est acceptable, on peut accepter l'hypothèse nulle.

Quelquefois, au lieu de décider l'acceptation ou le rejet de H_o, on compare la grandeur statistique avec la distribution d'échantillonnage et on calcule la valeur de α pour laquelle le test va rejeter l'hypothèse nulle ; elle est appelée la valeur P du test.

Dans l'exemple ci-dessus, si la valeur calculée de z est inférieure à –1,96 ou supérieure à +1,96 (ou si d'une façon équivalente, la valeur de χ^2 est supérieure à 3,84), on doit rejeter l'hypothèse nulle avec un risque de première espèce α, de 0,05.

Il faut aussi noter que le rejet de l'hypothèse nulle ne veut pas dire nécessairement que l'effet ou la différence (écart à l'hypothèse nulle) est cliniquement significatif. La différence peut être insignifiante en ce qui concerne l'utilité pratique, tout en étant statistiquement significative si la taille de l'échantillon est grande. Par exemple un rapport de chances OR de 1,1 peut être statistiquement significatif au niveau de 5 %, si la taille de l'échantillon est très grande (disons 100 000), mais il n'y a pas lieu de s'inquiéter pour un accroissement aussi faible du risque relatif. Naturellement cela dépend de la maladie considérée, et la plus petite différence ayant un impact significatif est souvent appelée la différence minimale acceptable ; elle est utilisée pour calculer la taille de l'échantillon lorsqu'on planifie l'étude. (voir chapitre 5).

Lorsque nous rejetons une hypothèse nulle, nous acceptons habituellement une hypothèse alternative H_1 qui dans la plupart des cas est l'opposée de H_o. Par exemple si H_o dit : les moyennes des deux populations sont égales, alors H_1 signifie : les moyennes des deux populations ne sont pas égales. Ce type d'hypothèse alternative est appelé alternative bilatérale. Lorsque la moyenne d'une population est trop grande ou trop petite comparée à celle de l'autre population, nous rejetons l'hypothèse nulle. Il peut se trouver des cas où nous

nous intéressons seulement à détecter si la différence penche d'un coté de l'hypothèse nulle (par exemple le médicament améliore-t-il le taux de survie ?). Dans ce cas le test peut être unilatéral et H_o est rejetée lorsque la différence est trop grande et montre l'avantage du médicament, mais n'est pas rejetée si la différence est trop grande et montre que le médicament est nocif. Evidemment comme nous ne rejetons H_o que la moitié du temps, le risque d'erreur de première espèce est réduite. D'une façon équivalente, pour le même risque d'erreur de première espèce, H_o est rejetée plus souvent, ce qui accroît la puissance du test. La décision d'utiliser un test unilatéral ou bilatéral doit être prise au préalable, avant la collecte des données, et doit être fondée sur un raisonnement scientifique solide, pour éviter de biaiser la comparaison.

8.4.2 Quelques tests statistiques d'hypothèses couramment pratiqués.

Comparaison de deux proportions (test de z, test de χ^2)

Un test courant dans les études épidémiologiques concerne la comparaison de deux proportions. Parmi les exemples, on trouve la comparaison des taux d'incidence dans les études de cohortes et la comparaison des taux de prévalence dans les études cas-témoins et les enquêtes transversales. Une comparaison de proportions implique le test de l'hypothèse nulle H_o : $\pi_1 = \pi_2$, où π_1 et π_2 sont les probabilités d'apparition d'un événement dans deux populations indépendantes. Le plan d'étude habituel implique un échantillon de sujets tirés au hasard indépendamment dans les deux populations, ou bien une certaine forme d'appariement (par exemple, observations par paires dans des études cas-témoins appariés exactement par l'âge). L'événement ou la caractéristique (tel que l'incidence ou la prévalence d'une maladie, l'exposition à un facteur de risque, l'appartenance à une race particulière, etc.) est soit dichotomique, soit rendu dichotomique en regroupant ensemble tous les événements autres que celui étudié (par exemple dans un pays multiracial comme le Canada, il peut être intéressant de comparer la population blanche avec le reste de la population). La distribution de probabilité est supposée binomiale.

Le test d'hypothèse est basé sur les proportions p_1 et p_2 observées dans les deux échantillons. Si H_o est vraie, on s'attend à avoir $p_1 – p_2 = 0$. La distribution d'échantillonnage de $p_1 – p_2$ est approximativement normale, avec une moyenne égale à $(\pi_1 - \pi_2)$ et un écart-type donné par la formule :

Alors la grandeur de test

$$z = (p_1 - p_2) / \sqrt{[p_1(1 - p_1)/n_1] + [p_z(1 - \gamma_2)/n_z]}$$

a une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type 1, si H_o est vraie. Dans l'hypothèse nulle, $\pi_1 = \pi_2 = \pi$, et l'écart-type est:

$$\sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)(1/n_1 + 1/n_2)}$$

et est estimé par la valeur $\sqrt{p(1-p)(1/n_1+1/n_2)}$

où $p = (n_1p_1 + n_2p_2)/(n_1 + n_2)$.

D'une façon équivalente, $\chi^2 = z^2$ a la distribution de χ^2 avec un degré de liberté. Le test statistique consiste à calculer z ou χ^2 et à le comparer avec la distribution appropriée. Par exemple pour $\alpha = 0{,}05$, le point d'intersection pour z est $\pm$ 1,96, et pour χ^2 il est 3,84. Noter que χ^2 peut aussi être calculé simplement à l'aide de la table à double entrée ci-après :

$$\sqrt{[\pi_1(1-\pi_1)/n_1]+[\pi_2(1-\pi_2)/n_2]}$$

FRÉQUENCES OBSERVÉES

		Population 1	Population 2	Total
Événement	Oui	O_{11}	O_{21}	a
	Non	$O_{12} = n_1 - O_{11}$	$O_{22} = n_2 - O_{21}$	b
	Total	n_1	n_2	$n = n_1 + n_2 = a+b$

Si H_0 est vraie, nous avons le tableau suivant basé sur la taille des échantillons :

FRÉQUENCES ATTENDUES

		Population 1	Population 2	
Événement	Oui	$A_{11} = a{*}n_1/n$	$A_{21} = a{*}n_2/n$	a
	Non	$A_{12} = n_1 - A_{11} = b{*}n_1/n$	$A_{22} = n_2 - A_{22} = b{*}n_2/n$	b
	Total	n_1	n_2	n

Alors $\chi^2 = \sum (O - A)^2 / A$

où la sommation est faite sur les 4 cases du tableau à double entrée, et où O est la fréquence observée, et A, la fréquence attendue.

Exemple 2

Une étude de cohorte d'insuffisance de poids à la naissance a concerné 250 femmes d'origine chinoise et 150 femmes d'origine indienne qui ont été suivies pendant toute leur grossesse par rapport à divers facteurs de risque de faible poids à la naissance (poids inférieur à 2 500 grammes). Douze chinoises et dix-huit indiennes ont donné naissance à des bébés pesant moins de 2 500 grammes. La question posée dans l'étude est : l'incidence de l'insuffisance de poids à la naissance est-elle plus grande chez les femmes indiennes ?

Variable : poids insuffisant à la naissance (dichotomique : oui/non)

Paramètre de la distribution binomiale π = taux d'incidence.

Hypothèse nulle : $\pi_C = \pi_I$; risque d'erreur de première espèce = 0,05.

Données :

	Chinoises	Indiennes
Poids insuffisant	12	18
Poids normal	238	132

Estimations des taux d'incidence :

Chinoises : p_C = 12/250 = 4,8 %

Indiennes : p_I = 18/150 = 12 %.

Réalisation du test :

(a) $z = (4{,}8 - 12{,}0)/ \sqrt{(4{,}8 * 95{,}2/250) + (12 * 88/150)}$

$= (-7{,}2/2{,}98) = -2{,}42$

point d'intersection de z = ±1,96 au niveau 95 %

Comme le z calculé est inférieur à –1,96, nous rejetons l'hypothèse nulle et nous concluons que les taux d'incidence sont différents dans les deux populations. La différence entre les taux d'incidence est statistiquement significative au niveau de risque 0,05.

(b) Les fréquences attendues dans les 4 cases du tableau précédent sont les suivantes :

	Chinoises	Indiennes
Poids insuffisant	18,75	11,25
Poids normal	231,25	138,75

$\chi^2 = [(-6,75)^2/18,75 + (6,75)^2/11,25 + (6,75)^2/231,25 + (-6,75)^2/138,75)] = 7,01$

La valeur de χ^2 est plus grande que le c^2 pour un point d'intersection avec un degré de liberté correspondant à 5 %. Donc nous rejetons l'hypothèse nulle au niveau de signification de 5 %, et nous concluons que les deux taux d'incidence sont différents.

Comparaison d'incidence dans les études de cohorte et comparaison de prévalence dans les études cas-témoins.

On trouve un bon exemple de la comparaison d'incidence dans une étude de cohorte. Dans un tel cas la grandeur comparée peut être le risque relatif plutôt que la différence des risques. Ainsi l'hypothèse nulle $I_1 = I_2$ peut être reformulée, risque relatif RR = 1. Il nous faut trouver la distribution d'échantillonnage du risque relatif de l'échantillon, rr , afin de tester cette hypothèse. Comme il s'agit d'un rapport, c'est le logarithme ln(rr) qu'on suppose avoir une distribution normale de moyenne 0. Il s'ensuit que le test de signification implique le calcul de l'écart-type de ln(rr) et l'utilisation de la quantité z = ln(rr)/écart-type[ln(rr)] comme plus haut. En pratique, cependant, le test de signification est fait sur l'hypothèse de l'égalité des taux d'incidence et c'est la quantité χ^2 qui est alors appropriée. On trouvera dans le livre de Kleinbaum, Kupper et Morgenstern des informations complémentaires à ce sujet.

Comparaison de deux proportions lorsque les échantillons sont appariés.

Lorsque les deux échantillons sont appariés, en particulier dans un appariement un-à-un, les observations résultantes ne sont pas statistiquement indépendantes. Ainsi l'écart-type de la différence impliquera un terme de covariance, et de plus la différence peut ne pas présenter une distribution normale. En conséquence, le test de z pour deux variables indépendantes n'est plus valable. Il existe des tests statistiques qui tiennent compte de la dépendance entre les échantillons. En particulier le test de χ^2 de McNemar mérite d'être mentionné. Supposons que les deux échantillons sont appariés un-à-un, de sorte que nous avons n paires d'observations (soit 2n observations au total). Le test de McNemar consiste à séparer ces n paires en paires concordantes (les éléments de la paire présentent tous deux l'événement, ou bien aucun ne le présente) et en paires discordantes (un élément de la paire présente l'événement et l'autre ne le présente pas). Si on note par + la présence de l'événement et par - son absence, il existe 4 catégories d'observations possibles pour chaque paire, et ayant les fréquences indiquées dans la liste suivante :

+/+ a
+/- b

-/+ c
-/- d

Les deux groupes concordants, +/+ et -/- sont négligés car ils n'apportent aucune information au sujet de l'hypothèse nulle qui suppose la même probabilité dans les deux populations. Si l'hypothèse nulle est vraie, on peut s'attendre à ce que les deux paires discordantes +/- et -/+ aient la même fréquence, si bien que la fréquence attendue de chacun de ces groupes est (b+c)/2.

La grandeur χ^2 basée sur ces ensembles de deux fréquences observées (b et c) et de deux fréquences attendues (b+c)/2 et (b+c)/2, suit la distribution de χ^2 avec un degré de liberté, si l'hypothèse nulle est vraie.

La grandeur du test de McNemar est $\chi^2 = (b-c)^2/(b+c)$; elle doit être comparée avec la distribution de χ^2 avec un degré de liberté en vue du test de signification de l'hypothèse nulle. Si le nombre des paires est petit, il faut souvent appliquer une correction de continuité à la formule qui s'écrit alors :

$$\chi^2 = (b-c-1)^2/(b+c)$$

Exemple 3

Une étude cas-témoins du carcinome naso-pharyngien a concerné 200 cas de cette maladie qui ont été appariés à 200 sujets témoins (patients du même hôpital admis pour d'autres maladies et appariés en âge, sexe et race). L'un des facteurs de risque considéré dans cette étude était l'exposition au virus d'Epstein-Barr (EBV). Le tableau suivant donne les résultats pour les 200 paires de sujets observés, l'événement étant l'exposition au facteur de risque.

Nombre de paires	Exposition au virus EB	
	Chez les cas	Chez les témoins
45	+	+
28	-	+
56	+	-
71	-	-

L'hypothèse nulle énonce qu'il n'y a pas d'association entre l'exposition et la maladie, ce qui implique que les fréquences des deux groupes de paires discordantes sont égales.

Négligeant les paires concordantes, il reste les paires discordantes ayant les fréquences 28 et 56 respectivement. La grandeur χ^2 de McNemar est donc $(28 - 56)^2 /(28 + 56) = 10{,}6$. Si on choisit un risque d'erreur de première espèce a = 0,05, le point d'intersection pour χ^2 est de 3,84. Il nous faut rejeter l'hypothèse nulle de non-association entre exposition au EBV et la maladie (carcinome naso-pharyngien).

Comparaison de deux proportions lorsque la taille de l'échantillon est petite.

Tous les tests précédents reposent sur l'approximation à la loi normale et supposent que la taille de l'échantillon est assez grande, c'est-à-dire que np est supérieur à 5 (la fréquence attendue dans chaque case de la table de contingence est plus grande que 5). Lorsque la taille de l'échantillon est trop petite pour satisfaire à cette exigence, l'approximation normale peut être incorrecte. Alors on apporte quelquefois une correction de continuité au calcul de χ^2, mais ceci n'est pas largement admis. Dans un tel cas, on utilise plutôt le test de Fisher qui ne repose pas sur l'approximation normale et est exact. On trouvera des détails à ce sujet dans le livre de Glantz.

Comparaison de deux moyennes d'échantillons indépendants.

Lorsque la variable considérée est continue, la distribution de probabilité pertinente suit la loi normale. Dans ce cas l'hypothèse nulle H_0 prend souvent la forme : $\mu_1 = \mu_2$, où μ_1 et μ_2 sont les moyennes de la variable dans les deux populations. Le test d'hypothèse comporte les mêmes étapes que dans le cas du test de la différence de deux proportions, mais ici le paramètre considéré est la différence des moyennes, $\bar{x}$. La meilleure estimation de la moyenne dans la population est la moyenne de l'échantillon. Alors pour tester l'hypothèse nulle, on calcule la valeur réduite de la différence des moyennes.

Dans le cas de deux échantillons obtenus de façon indépendante (par exemple dans un essai clinique où les patients ont été affectés au hasard à deux groupes, ou dans une étude cas-témoins sans appariement), cette valeur a une distribution normale de moyenne 0 et d'écart-type 1, si l'hypothèse nulle est vraie. Nous avons supposé ici que les écarts-types des deux populations, σ_1 et σ_2, sont connus. En pratique cependant, il est rare de connaître ces quantités, et il faut les estimer en prenant les écarts-types de leurs échantillons respectifs. On suppose couramment que les deux populations ont le même écart-type, et on calcule cette valeur commune de l'écart-type, s, par la formule :

$s =$

Alors la différence réduite $t = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)/s\sqrt{(1/n_1 + 1/n_2)}$

présente une distribution de Student (distribution de t) avec ($n_1 + n_2 - 2$) degrés de liberté, si l'hypothèse nulle est vraie. Ainsi le test consiste à comparer la valeur calculée de t avec la valeur de la distribution de t pour le seuil de probabilité α.

Exemple 4

On a étudié l'incidence de l'insuffisance de poids à la naissance (poids à la naissance inférieur à 2 500 g) parmi différents groupes ethniques de Malaisie. Les moyennes de poids et leurs écarts-types sont donnés ci-après :

Groupe ethnique	Moyenne	N	Écart-type
Malais	2816,71	458	597,52
Chinois	2692,05	156	577,95
Indien	2914,26	135	538,52
Autres	2776,99	136	548,69
Total	2803,51	885	580,81

s $= \sqrt{[(457*597,52^2) + (134*538.52^2)]/134+457)} = 584,66$

t $= (2816,71-2914,26)/\{584,66[(1/458)+(1/135)]\}$

$= -17,40$

Si l'hypothèse nulle est vraie, t suit une distribution avec 591 degrés de liberté, distribution approximativement normale puisque la taille d'échantillon est grande (supérieure à 50). Ainsi le point d'intersection pour le niveau de signification de 5 % est $\pm$ 1,96. Comme le t calculé est en dehors de ces limites, il nous faut rejeter l'hypothèse nulle et conclure que les deux groupes présentent des moyennes différentes de poids à la naissance.

Note: La comparaison de plus de deux groupes exige des tests statistiques plus complexes comme l'analyse de la variance ou le test de F, sujets en dehors de l'objet de ce manuel. On en trouvera des détails dans d'autres livres comme celui de Glantz.

Comparaison de deux moyennes dans le cas d'échantillons appariés.

Lorsque les échantillons ne sont pas indépendants (en général suite à un appariement par paires) et comme dans le cas du test de McNemar, on peut utiliser le même test de t. La méthode comprend le calcul de la différence de la variable de résultat considérée entre les éléments de chaque paire, puis le calcul de la moyenne de ces différences et de son écart-type. Le rapport t entre la moyenne et l'écart-type suit une distribution de t avec (n - 1) degrés de liberté lorsque l'hypothèse nulle est vraie, n étant le nombre de paires.

8.5 Références et pour en savoir plus

Fleiss, J. L. Statistical methods for rates and proportions. New York: John Wiley and Sons, 1981.

Glantz, S. A. Primer of biostatistics, 4th ed. Singapore: McGraw Hill, 1997.

Kahn, H. A. and Sempos, C. T. Statistical methods in epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1989.

Kelsey, J. L., Thompson, W. D. and Evans, A. S. Methods in observational epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1986.

Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L. and Morganstern, H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

Lillienfeld, A. M. and Lillienfeld, D. E. Foundations of epidemiology, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1980.

Schlesselman, J. J. Case control studies. Oxford: Oxford University Press, 1982.

Chapitre 9

Association et Causalité

9.1 Introduction

La contribution la plus importante de l'épidémiologie est l'étude de l'association et de la causalité dans le domaine de la santé et de la maladie. Il faut aussi convenir qu'il s'agit de la partie la plus difficile de l'épidémiologie, car il n'est souvent pas aisé d'affirmer qu'une association observée entre une pathologie et un facteur de risque est en fait une relation de cause à d'effet.

L'intérêt d'établir ou d'exclure une relation de causalité peut se résumer par les avantages suivants :

- Comprendre les facteurs déterminants de l'apparition, de la distribution et des conséquences d'une maladie ;
- Identifier les maillons dans la chaîne de causalité susceptibles de répondre positivement à une intervention au moyen de programmes généraux ou spécifiques ; et
- Apprécier les résultats et l'impact des programmes d'intervention au regard des moyens mis en oeuvre, autrement dit, faire une évaluation causale.

9.2 Définition d'une association

On dit qu'une association existe entre deux variables lorsqu'un changement d'une variable est concomitant ou coïncide avec le changement de l'autre variable. On parle aussi de covariation ou de corrélation. Une association ou covariation peut être positive ou négative, et aussi proportionnelle ou non proportionnelle. Une

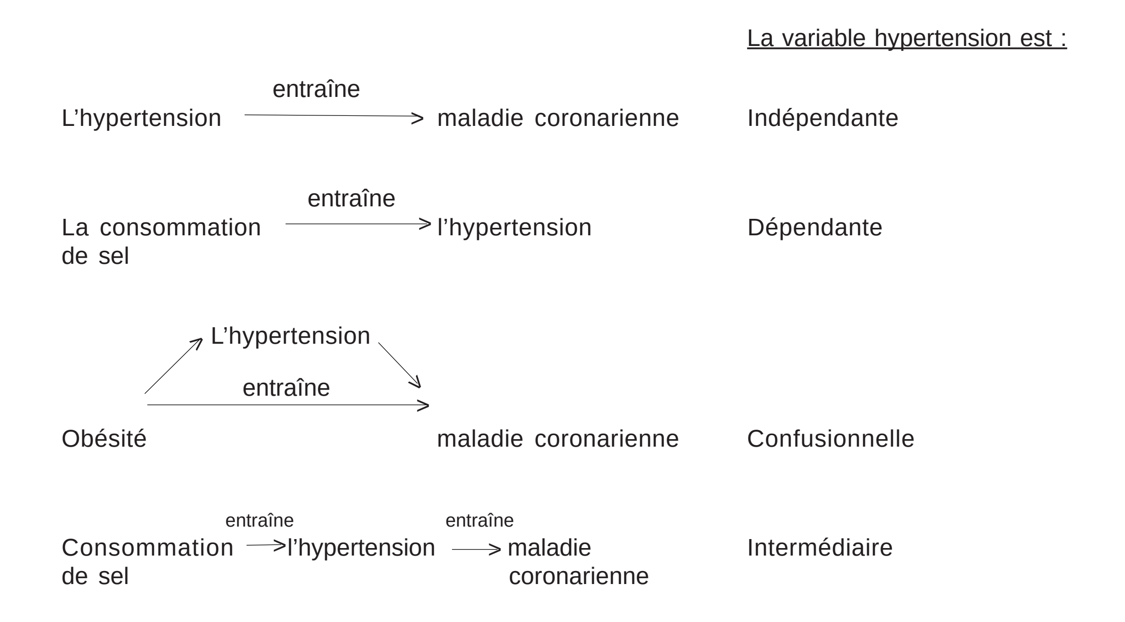
association est dite causale lorsqu'on peut prouver qu'un changement de la variable indépendante (exposition) produit (induit, a pour résultat, conduit à, détermine ou cause) un changement de la variable dépendante (maladie). D'une façon plus appropriée, on dit qu'une relation causale existe lorsque l'exposition fait partie de la cause de la maladie, ce qui souligne l'éventualité de la présence de causes multiples.

9.3 Définition des variables dans une association

9.3.1. Variables indépendantes, variables dépendantes.

L'hypothèse à tester dans une étude définit normalement quelle variable est supposée causale (c'est-à-dire, est un facteur de risque) et quelle variable est considérée être son effet. La définition de la variable dépend ainsi de l'hypothèse spécifiée dans l'étude ; une variable peut être indépendante pour une hypothèse, peut être confusionnelle pour une autre, et dépendante pour une troisième. La figure 9.1 donne plusieurs modèles simplifiés avec la variable hypertension à titre d'exemple.

FIGURE 9.1 LES VARIABLES IMPLIQUÉES DANS L' HYPERTENSION



9.3.2. Variables confusionnelles.

Une variable de confusion est une variable indépendante (autre que la variable supposée causale dans l'hypothèse), qui a ou peut avoir un effet sur la variable dépendante, mais dont la distribution est systématiquement corrélée avec la variable causale dans l'hypothèse.

9.3.3. Variables contrôlées.

Les variables contrôlées sont des variables indépendantes (autres que les variables causales) qui sont des variables de confusion potentielles et qui doivent être contrôlées ou neutralisées lors de la planification de l'étude ou de l'analyse des résultats. Noter que celles-ci sont seulement les variables connues ou contrôlables. Dans la plupart des études, il est impossible de tenir compte de toutes les variables en dehors de celles qu'on soupçonne être des variables causales. Par l'effet de la randomisation, on peut espérer que beaucoup de ces variables non contrôlées seront également distribuées entre les groupes exposés et les groupes témoins.

9.3.4. Variables intermédiaires ou impliquées.

Lorsque l'effet d'une variable causale sur la variable dépendante ou sur la pathologie objet de l'étude, subit l'action d'un troisième ensemble de variables, ces dernières sont appelées variables intermédiaires. Ce sont en fait des variables dépendantes par rapport à la variable causale, mais elles sont indépendantes pour ce qui concerne la pathologie résultante. Dans l'exemple de la figure 9.1 on voit que l'effet du sel sur la maladie coronarienne passe par l'intermédiaire de l'hypertension. En épidémiologie, on doit mettre en lumière le rôle des variables intermédiaires, surtout lorsque les variables causales énoncées dans les hypothèses sont du type global, comme "condition sociale" ou "niveau de développement", et qu'on considère leur association avec une variable comme la mortalité infantile. Ainsi, pour répondre à la question : "Comment une augmentation du niveau des revenus ou de l'instruction entraîne-t-elle effectivement une réduction de la mortalité infantile ?", on doit considérer des variables telles que : un accès plus facile aux soins prénatals, une meilleure nutrition maternelle et infantile, l'accès à la vaccination, l'amélioration des conditions de logement et une meilleure hygiène personnelle. Ce sont des variables intermédiaires dont certaines doivent être spécifiées dans le plan d'étude et dont il faut collecter les données.

9.3.5. Modification de l'effet.

Certaines variables indépendantes peuvent modifier (positivement ou négativement) l'effet des variables causales de l'hypothèse. Par exemple, aux États-Unis, l'hypertension est plus fréquente chez les Américains de race noire que de race blanche, alors que les maladies coronariennes sont plus fréquentes chez les Blancs que chez les Noirs. Ainsi il est possible qu'un facteur lié à la constitution ou au mode de vie des Noirs, modifie l'effet de l'hypertension sur les maladies coronariennes chez les Américains de race noire :

Noirs ?
↓
Hypertension ————————> Maladie coronarienne

Certaines variables de confusion sont aussi des modificateurs d'effet.

9.4 La mesure d'une association

Lorsque l'incidence (ou la prévalence) d'une pathologie (par exemple cancer du poumon) dans un groupe ayant une certaine caractéristique (par exemple fumeur), diffère de l'incidence (ou de la prévalence) dans un groupe n'ayant pas cette caractéristique (par exemple non fumeur), on peut en inférer une association qui peut être causale ou non. La force de l'association est mesurée habituellement par le risque relatif RR ou le rapport de chance (Odds Ratio) OR, ainsi que par le risque attribuable et le risque attribuable dans la population.

Une autre mesure de l'association est la corrélation entre deux variables. Elle peut être représentée graphiquement par un diagramme de corrélation ou de nuage de points (figure 9.2). En ordonnées, Y, on porte la valeur de la variable dépendante (par exemple incidence ou mortalité du cancer du poumon), et en abscisse, X, on porte la valeur correspondante de la variable ou caractéristique indépendante (par exemple le nombre de cigarettes fumées). S'il existe une association, des changements de Y coïncideront avec des changements de X. La relation peut aussi être exprimée sous la forme d'un coefficient de corrélation r, qui est une mesure du degré d'inter-variabilité de la variable dépendante avec la variable indépendante. Ce coefficient de

corrélation est compris entre +1 et -1. Le tableau 9.1 indique approximativement le degré d'association correspondant à différents niveaux de r ; ceci sous réserve des tests statistiques de signification.

TABLEAU 9.1 DEGRÉS D'ASSOCIATION APPROXIMATIFS CORRESPONDANT À DIFFÉRENTS NIVEAUX DU COEFFICIENT DE CORRÉLATION r

r	Degré d'association
± 1,0	Parfait
± 0,7 à ± 1.0	Fort
± 0,4 à ± 0.7	Modéré
± 0,2 à ± 0.4	Faible
± 0,01 à ± 0.2	Négligeable
0,0	Pas d'association

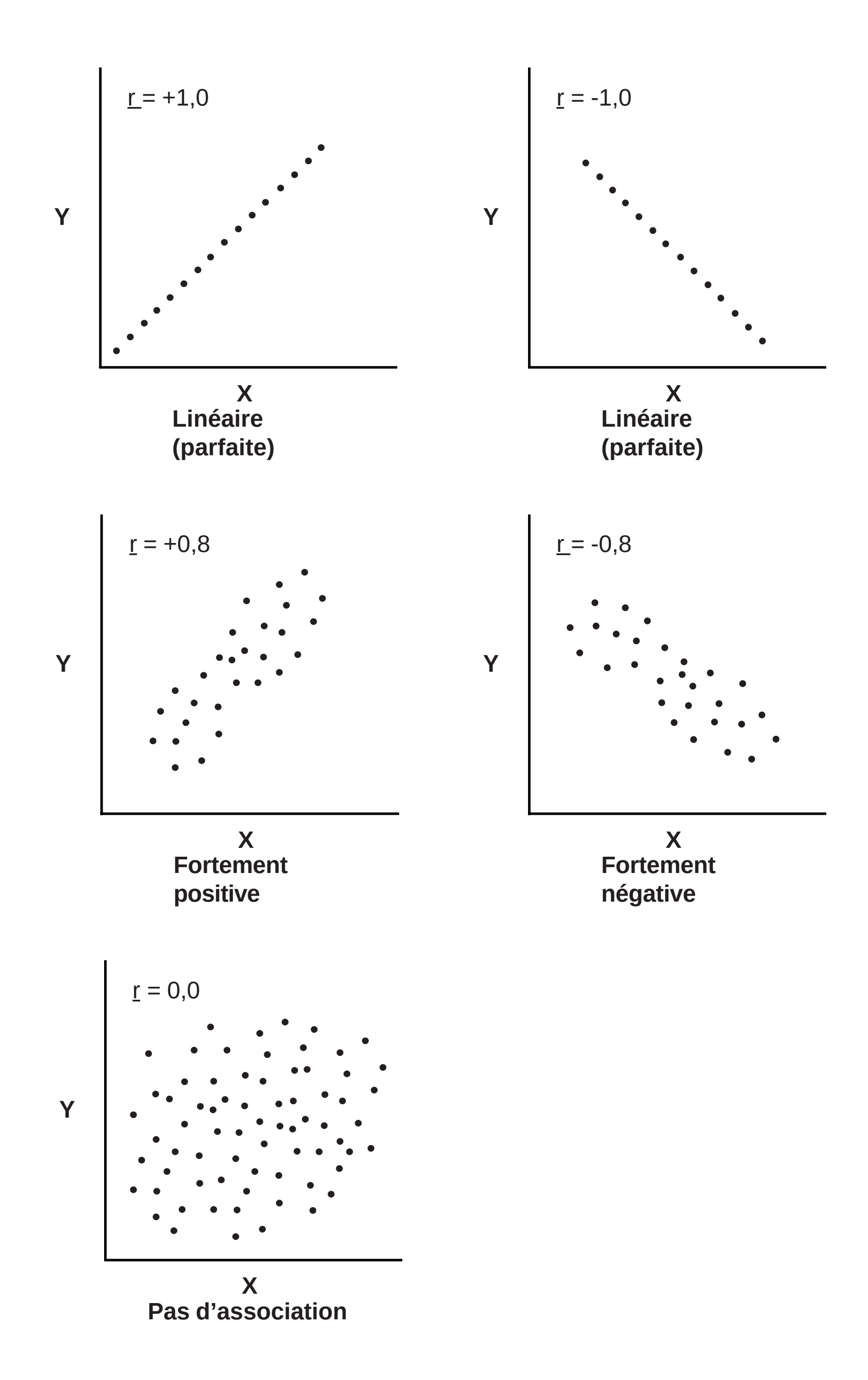
Les coefficients de corrélation communément utilisés sont les suivants :

- le coefficient de corrélation de Pearson (produit-moment)
- le coefficient de corrélation de Spearman (rang-ordre)
- le coefficient de corrélation tau de Kendall.

On peut aussi mesurer l'association au moyen des coefficients de régression. Ils mesurent la moyenne des variations attendues de la variable dépendante pour un changement de valeur unitaire de la variable indépendante.

Lorsque plus d'une variable indépendante sont associées à la variable dépendante, l'analyse de régression multiple va indiquer la part de la variation observée pour la variable dépendante qui doit être attribuée à une des variables indépendantes ou à une de leurs combinaisons.

FIGURE 9.2 DIAGRAMMES DE NUAGES DE POINTS ET COEFFICIENTS DE CORRÉLATION (r)



9.5 Les problèmes dans l'établissement de la causalité

1. L'existence d'une corrélation ou d'une association n'implique pas nécessairement la causalité.

2. Le concept d'une cause unique (l'agent), retenu autrefois dans le cas d'une maladie transmissible, a été remplacé par le concept de la causalité multiple pour des maladies telles que le cancer ou les maladies cardiaques. Même dans les maladies transmissibles, des facteurs liés à l'agent, à l'hôte et à l'environnement, coopèrent dans l'apparition de la maladie. Par exemple, le bacille tuberculeux est un facteur nécessaire mais non suffisant de la tuberculose.

3. Les critères utilisés pour établir la causalité dans une maladie infectieuse, les postulats de Koch, ne s'appliquent pas aux maladies non infectieuses. Ces postulats sont les suivants :

   a. L'organisme est toujours trouvé avec la maladie et associé aux lésions et au stade clinique.

   b. L'organisme n'est trouvé dans aucune autre maladie.

   c. L'organisme est isolé à partir d'un patient présentant la maladie, et cultivé sur plusieurs générations.

   d. L'organisme provenant de culture est capable de produire la maladie chez des animaux susceptibles de prendre cette maladie.

   Toutefois, même dans certaines maladies infectieuses, ces postulats ne sont pas totalement applicables.

4. Le délai entre l'exposition à un facteur ou à une cause, et l'apparition clinique de la maladie, est relativement long pour les maladies non infectieuses. Pendant cette période de latence, l'exposition à d'autres facteurs complique la recherche.

5. La spécificité est facile à établir pour les maladies infectieuses, mais elle ne s'applique pas à la plupart des autres maladies. Par exemple, le cancer du poumon peut provenir du tabagisme, ou de l'exposition aux rayonnements, à l'amiante ou à la poussière de nickel. En même temps chacun de ces facteurs de risque peut causer des maladies autres que le cancer du poumon. Par exemple, le tabagisme fait partie des causes des maladies cardiaques et de l'emphysème.

6. Certains facteurs de “bruit” ou de confusion, associés avec la cause d’une maladie, tendent à déformer ou perturber la relation avec les facteurs incriminés. Il faut un traitement spécial au cours de la planification ou de l’analyse pour maîtriser ou neutraliser leurs effets.

7. Plusieurs erreurs systématiques ou des biais dans le plan de recherche ou la collecte des données peuvent entraîner des associations fausses ou parasites.

8. Il n’existe aucune méthode statistique qui puisse différencier une association causale d’une association non causale.

Par suite de ces nombreuses incertitudes, les termes “inférence causale”, “possibilité causale” ou “vraisemblance” sont préférées au terme “conclusion causale”. De telles inférences peuvent être suffisantes dans beaucoup de situations pour formuler une ligne de conduite, plutôt que d’attendre une preuve non équivoque, souvent impossible à apporter pour certaines pathologies.

9.6 Les étapes dans l’établissement de la causalité

Les stratégies épidémiologiques sont habituellement évaluées en fonction de leur capacité à fonder des inférences causales. Cependant il faut souligner que l’inférence causale ne doit être pratiquée qu’après avoir satisfait à certaines exigences liées à deux questions essentielles :

- Existe-t-il réellement une association ?
- Si l’association existe, est-il vraisemblable qu’elle soit causale ?

Les exigences relatives à l’inférence causale ont pour but : (i) d’exclure une association non causale et (ii) de s’assurer de l’existence d’une association causale vraisemblable. Ces exigences sont détaillées ci-dessous :

1. L’association existe réellement et elle est statistiquement significative.

   Ceci impose les faits suivants :

   a. L’association n’est pas due au hasard ; ceci est confirmé par des tests statistiques de signification qui peuvent être appliqués à la différence entre les fréquences de la maladie (variable dépendante) parmi les patients exposés et non exposés au facteur de risque (variable

indépendante). Les tests peuvent aussi être appliqués au risque relatif de la maladie dans les deux groupes ou au coefficient de corrélation. De tels tests déterminent la probabilité d'apparition d'une association ayant la valeur observée mais due uniquement à des variations aléatoires ou au hasard.

b. L'association existe au niveau individuel et elle n'est pas basée seulement sur une association mesurée au niveau écologique, c'est-à-dire lorsque l'agrégat ou l'unité géographique est seul utilisé comme unité d'observation. La possibilité d'une erreur écologique empêche de pratiquer l'inférence causale au niveau individuel.

c. L'association n'est pas basée sur une analyse du numérateur, c'est-à-dire la distribution en pourcentage des cas (la variable dépendante), mais basée sur les taux rapportés réellement à la population en calculant le risque relatif ou le rapport de chances (OR).

2. L'association n'est pas falsifiée, c'est-à-dire elle n'est pas due à des biais.

   Cette association falsifiée peut être de trois types :

   - due à des biais de sélection
   - due à des biais d'information ou de mesure
   - due à des biais de confusion.

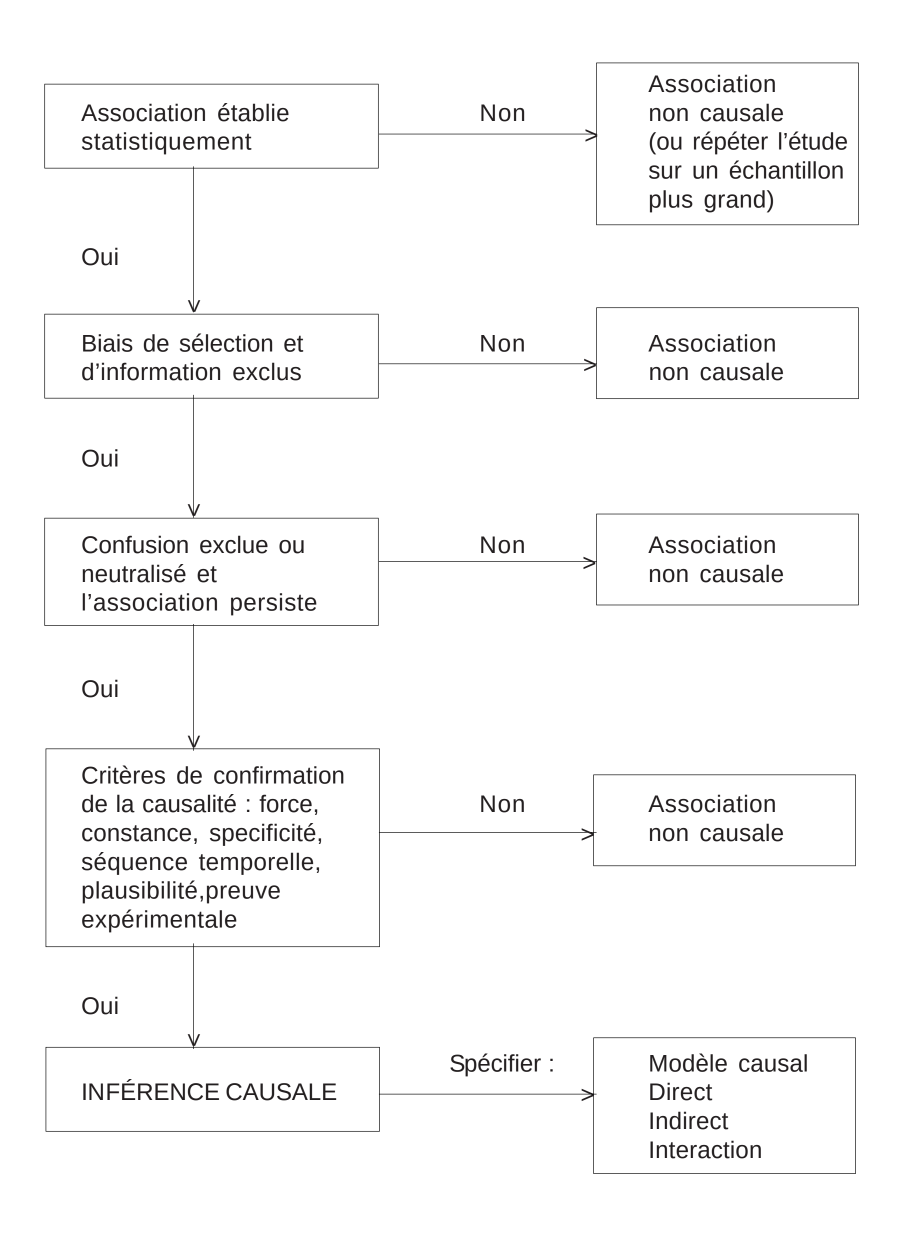
   On en discutera en détail plus loin.

3. Les critères de confirmation de la causalité sont satisfaits.

   Même si une association statistique existe effectivement et qu'elle n'est pas due à des biais, on ne peut pratiquer d'inférence causale avec confiance, si on ne respecte pas les critères de confirmation de la causalité. Ces critères sont relatifs aux qualités spécifiques de l'association entre le facteur de risque et la maladie. Ce sont : la force de l'association, le gradient biologique, la séquence temporelle, la cohérence, la plausibilité biologique, la spécificité, la constance et la preuve expérimentale. Ces critères sont détaillés plus loin.

La figure 9.3 est un organigramme des étapes de l'établissement de la causalité.

FIGURE 9.3 ÉTABLISSEMENT D'UNE INFÉRENCE CAUSALE



Note: En présence de variables intermédiaires ou impliquées, il faut également recueillir les informations sur ces variables.

9.7 Critères de confirmation d'une inférence causale

Après avoir établi statistiquement l'association et avoir éliminé les sources de biais (c'est-à-dire avoir établi que l'association n'est pas falsifiée), il faut satisfaire à d'autres critères spécifiques pour confirmer l'inférence causale.

L'association est forte (force).

La force de l'association est mesurée par le risque relatif (et le risque attribuable) et le rapport de chance (OR) (dans les études cas-témoins). Les coefficients de corrélation ou de régression peuvent confirmer ces mesures de l'effet. Plus l'association est forte, plus grande est la vraisemblance d'une relation causale.

Il existe un gradient biologique (relation dose-effet).

Si elle est présente, une relation dose-effet accroît la vraisemblance d'une association causale. Cependant cette relation n'existe pas dans toutes les études.

L'association suit une séquence temporelle (chronologie).

Il va sans dire que le facteur de risque ou la cause doit précéder l'effet ou la pathologie. Cette exigence de l'antériorité temporelle de la cause sur l'effet est souvent négligée. Il est plus facile d'établir la séquence temporelle dans les études expérimentales et les études de cohorte, que dans les études cas-témoins ou les enquêtes transversales.

L'association est plausible (cohérence ou plausibilité).

L'association doit respecter le sens commun biologique ou sociologique ; elle ne doit pas contredire des théories ou des connaissances existantes, à moins qu'elle ne remette en question expressément ces théories. Dans tous les cas l'association doit reposer sur un fondement théorique.

L'association est constante (constance)

La causalité est plus vraisemblable lorsque l'association est confirmée par d'autres investigations effectuées par des personnes différentes, dans des lieux, des circonstances, et des périodes différents, et utilisant des plans de recherche différents.

L'association est spécifique (spécificité).

L'apparition de la maladie devrait être spécifique, ou caractéristique, de l'exposition à un facteur de risque particulier. Cette exigence peut être satisfaite pour les maladies infectieuses mais pas toujours pour les maladies non infectieuses qui peuvent avoir différents facteurs de risque. Par conséquent ce critère n'est pas généralisé.

Il existe une preuve expérimentale en faveur de la causalité.

On peut établir deux types de preuves expérimentales : (i) des expériences sur l'être humain utilisant le facteur de risque, ce qui est difficile à réaliser, et (ii) l'arrêt de l'exposition, où la suppression de la cause potentielle entraîne une réduction significative de l'incidence de la maladie.

9.8 Types d'association.

L'association entre deux variables peut être causale ou non causale.

9.8.1. Association causale.

Comme on l'a déjà dit, il existe une association causale lorsque la variable indépendante (le facteur de risque) produit des changements dans la variable dépendante. Ces associations causales sont de trois types (voir la figure 9.4).

a. Association causale directe.

On infère une association causale directe lorsque le facteur de risque ou la variable indépendante modifie directement la variable dépendante ou la pathologie, sans variable intermédiaire ; par exemple l'exposition au bacille tuberculeux est cause de tuberculose, l'exposition au plomb provoque le saturnisme, la carence en iode produit le goitre.

FIGURE 9.4 LES MODÈLES DE CAUSALITÉ

E est le facteur d'exposition et D est la maladie			Causalité
1.	E → D		Causalité directe
2.	E → C → D		Causalité indirecte
3.	E_1 → D ; E_2 → D		Causalité indépendante (si le taux augmente il y a synergie)
4.	[E_1 + E_2] → D		Causalité conditionnelle (seulement si E_1 et E_2 sont toutes deux présentes)
5.	E_1 → D (avec E_2 au-dessus de la flèche)		Effet modificateur (ou forme de synergie)
6.	E_1 → D ; E_1 ~ E_2 ; E_2 → D		Association confusionnelle de E_1 et D disparaît par neutralisation ou analyse par stratification
7.	E Rayonnements → D_1	Leucémie	Effets multiples d'une seule cause.
	E Rayonnements → D_2	Cancer du poumon	
	E Rayonnements → D_3	Maladie des rayonnements	
8.	E_1 Rayonnements → D	Cancer du poumon	Causes multiples et indépendantes (comme sous 3) d'une seule maladie.
	E_2 Nickel → D		
	E_3 Tabagisme → D		
	E_4 Amiante → D		
9.	Stress E_3 → D_1	Maladie cardiaque	Troisième variable cachée. La maladie cardiaque et l'ulcère gastrique peuvent être concomitants (sont associés) car ils sont tous deux liés au stress.
	Stress E_3 → D_2	Ulcère gastrique	

b. Association causale indirecte.

Cette association est établie lorsque le facteur de risque ou la variable indépendante produit des changements de la variable dépendante ou de la pathologie à travers l'action d'autres variables ou conditions intermédiaires. Par exemple :

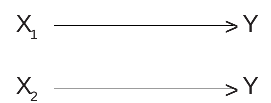
carence en iode ——> goitre ——> adénome de la thyroïde

Ainsi l'adénome de la thyroïde est une cause indirecte de la carence en iode. Noter que le terme "association indirecte" peut être utilisé dans un sens plus large. Par exemple, le goitre endémique est associé à la vie en montagne simplement parce que la teneur en iode de l'eau potable en montagne est susceptible d'être plus faible qu'à basse altitude. Cependant, on ne doit avoir recours à un tel usage qu'avec précaution. L'essentiel est de savoir si l'association est causale ou non causale. Les mêmes critères de causalité s'appliquent aussi bien à l'association causale directe et indirecte.

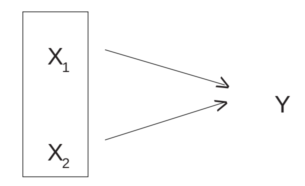
c. Association causale avec interaction (y compris causalité conditionnelle)

Il peut exister des interactions (positives ou négatives) entre des catégories de variables indépendantes qui produisent des changements dans les variables dépendantes.

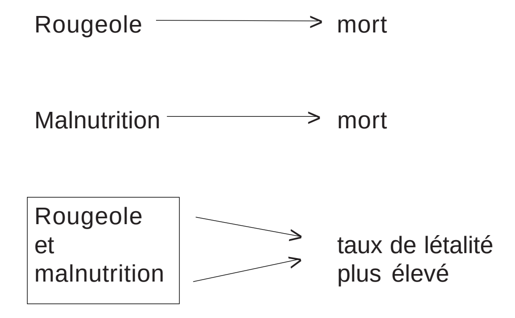
Une forme d'interaction est la synergie (ou son contraire l'antagonisme) entre deux variables ; dans ce cas, chaque facteur a un effet indépendant sur la pathologie, tandis que l'effet combiné est plus grand (ou plus faible) que l'effet de chacun seul. Dans une analyse indépendante, chaque facteur a un effet sur la pathologie :



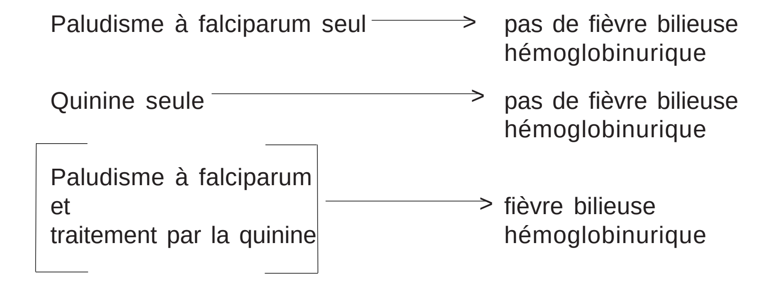
Dans les analyses par stratification (par exemple analyse avec tableau de contrôle), aucun des deux effets ne disparaît, mais l'effet conjoint peut être plus grand (ou plus faible) :



Par exemple, la rougeole peut entraîner la mort, mais cette probabilité est plus grande chez les enfants mal nourris.



Dans l'association causale conditionnelle, deux facteurs de risque sont individuellement incapables de produire une pathologie, mais ils le peuvent s'ils sont présents ensemble. Par exemple, la fièvre bilieuse hémoglobinurique (état fébrile caractérisé par une urine foncée due à l'hémolyse) est une complication consécutive au paludisme mais seulement si ce dernier a été provoqué par *Plasmodium falciparum* et si la maladie est traitée avec de la quinine.



2. Association falsifiée, non causale

Dans certaines situations, une association existe effectivement, mais malgré sa signification et sa force, elle peut être falsifiée ou non causale en ce qui concerne les caractéristiques spéciales étudiées. Une association non causale est inférée lorsque cette association :

- est due au hasard
- est basée sur une analyse du numérateur ou une corrélation écologique
- est due à un biais.

9.9 Références et pour en savoir plus

Hill, A. B. Principles of medical statistics. New York: Oxford University Press, 1966.

Kelsey, L.T., Thompson, W.D. and Evans, S.A. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press, 1986.

Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L. and Morgenstern, H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.

Lillienfeld, A.M. and Lillienfeld, D.E. Foundations of epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1980.

Chapitre 10

Aspects éthiques de la recherche médicale

10.1 Introduction

L'application des méthodes expérimentales à la recherche biomédicale date de ce siècle. De nombreuses découvertes fondamentales sont antérieures à cette époque, mais ce n'est que grâce à l'application des principes scientifiques dans l'exercice de la médecine et dans le domaine de la santé publique qu'elles ont permis de réaliser des progrès.

Pendant presque toute l'histoire de l'humanité, les seuls médicaments utilisés étaient des substances naturelles d'origine animale, végétale ou minérale, et une longue expérience avait montré que, aux doses utilisées, elles ne faisaient pas grand mal (ni, d'ailleurs, dans la plupart des cas, grand bien non plus). Cependant, il y a un siècle, l'industrie chimique a commencé à développer, pour l'usage médical, des composés synthétiques qui n'avaient jamais existé dans la nature. Le premier d'entre eux qui eut un impact important sur le traitement des maladies humaines fut le Salvarsan (arsphénamine), introduit à l'origine comme remède de la syphilis.

Une expérience est une tentative pour découvrir quelque chose d'inconnu, ou pour tester une hypothèse ou un postulat. Donc, son résultat est toujours incertain. Par définition, une expérience comporte un aspect aléatoire. C'est en raison de son côté hasardeux ou de cet élément aléatoire que l'éthique revêt une importance primordiale dans toute expérience qui implique des êtres humains. Une grande partie de la recherche fondamentale et du développement dans le domaine biomédical est conduite avec succès grâce à des modèles animaux. Cependant, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de placer une confiance absolue dans ces modèles en tant qu'indicateurs des effets

physiologiques, pharmacologiques ou toxicologiques chez l'homme. Toutes les interventions scientifiques innovantes, que ce soit au niveau du diagnostic, de la prophylaxie ou de la thérapeutique, doivent en dernier ressort faire l'objet d'une évaluation chez des sujets humains. On n'insistera jamais assez sur la nécessité d'imposer des règles de sauvegarde dans l'expérimentation humaine. Plusieurs codes importants ont vu le jour dans le but d'assurer cette protection des sujets humains.

Ils s'inspirent de trois principes fondamentaux :

1. la bienfaisance, qui signifie qu'un bien doit en découler, que tout préjudice doit être évité, ou que les bienfaits à en retirer justifient le risque ou le préjudice potentiel ;

2. le respect des droits, y compris le libre arbitre du sujet et la protection de ceux qui ne jouissent pas de leur pleine autonomie ; et

3. l'équité, qui s'entend un partage équitable des éléments négatifs et positifs.

10.2 Déclarations internationales

Le premier code d'éthique important fut le code de Nuremberg de 1947 : aucune recherche ne pouvait être poursuivie sur des sujets humains sans leur "consentement volontaire", et ceci est resté inchangé dans les codes suivants.

Avec le concours de l'OMS, l'Association médicale mondiale a élaboré un code d'éthique élargi et révisé pour guider les médecins engagés dans la recherche impliquant des sujets humains, appelé la Déclaration de Helsinki. Celle-ci fut suivie par une Déclaration révisée en 1975 (Helsinki II), qui changea de priorité en portant son attention non seulement sur la "recherche clinique" mais plus particulièrement sur la "recherche biomédicale impliquant des sujets humains". Elle fut adoptée à la 29ème Assemblée médicale mondiale à Tokyo en 1975.

La forte demande pour de nouvelles et de meilleures thérapies et pour leur disponibilité sur une plus grande échelle ont énormément multiplié les besoins en recherches biomédicales impliquant des sujets humains, et notamment les besoins en essais cliniques. Dans la réglementation des essais et des autres recherches biomédicales impliquant des sujets humains, des procédés d'examen ont été mis au

point par des commissions et des comités gouvernementaux et institutionnels, qui s'inspirent largement des directives des codes d'Helsinki, et notamment des principes suivants :

- La recherche biomédicale doit respecter des principes scientifiques et doit s'appuyer sur une expérimentation exécutée en laboratoire et sur des animaux, de manière satisfaisante, et sur une connaissance approfondie des publications scientifiques.
- Le plan d'étude de chaque procédure expérimentale impliquant des sujets humains doit être clairement formulé dans un protocole expérimental, qui doit être examiné par un comité indépendant.
- L'expérience doit être conduite par une ou des personnes qualifiée(s) dans le domaine scientifique et encadrée par des experts médicaux compétents dans le domaine clinique.
- La poursuite d'une recherche biomédicale impliquant des sujets humains n'est légitime que dans la mesure où l'importance des objectifs justifie le risque inhérent auquel le sujet s'expose.
- Tout projet de recherche biomédicale impliquant des sujets humains doit être précédé d'une évaluation pondérée des risques prévisibles au regard des bénéfices escomptés pour le sujet ou pour des tiers. Le souci des intérêts du sujet doit toujours prévaloir sur les intérêts de la science et de la société.
- Le droit du sujet de la recherche à sauvegarder son intégrité doit toujours être respecté. Toute précaution doit être prise pour préserver la vie intime du sujet et pour minimiser l'impact de l'étude sur son intégrité physique et mentale et sur sa personnalité.
- L'exactitude des résultats de la recherche doit être assurée.
- Dans toute recherche sur des êtres humains, chaque sujet potentiel doit être correctement informé de l'objectif, des méthodes, des bienfaits attendus et des risques éventuels de l'étude et des inconvénients qu'elle peut entraîner.
- En sollicitant un consentement éclairé pour un projet de recherche, un médecin doit être particulièrement prudent s'il se trouve en position d'autorité vis-à-vis du sujet. Il ne doit exercer aucune pression ni aucune contrainte.
- En cas d'incapacité juridique, le consentement éclairé doit être obtenu du tuteur légal conformément à la législation nationale.

- Les sujets doivent être informés qu'ils sont libres de s'abstenir ou de renoncer à leur participation à tout moment.

Par lui-même, le consentement éclairé n'offre qu'une sécurité imparfaite au sujet, et il devrait toujours être complété par un examen éthique indépendant des propositions de recherche. De plus, de nombreux individus, dont font partie les enfants et les adultes malades mentaux ou déficients intellectuels, et ceux qui ne sont pas du tout familiarisés avec les concepts médicaux modernes, sont de ces faits incapables de donner un consentement informé. Pour de tels groupes, en particulier, un examen par un comité d'éthique indépendant est impératif.

10.3 Consentement des sujets

1. Les enfants

   Il va de soi que les enfants ne doivent jamais être les sujets de recherches qui pourraient aussi bien être menées sur des adultes. Pourtant, leur participation est indispensable pour la recherche sur les maladies infantiles et sur les affections auxquelles les enfants sont particulièrement prédisposés. Le consentement d'un parent ou d'un autre représentant légal est toujours nécessaire, après une explication complète des objectifs de l'expérience et des risques, inconfort ou inconvénients potentiels.

2. Les femmes enceintes et qui allaitent

   En aucun cas les femmes enceintes et les mères qui allaitent ne doivent être sujets d'une recherche non thérapeutique qui comporte le moindre risque pour le foetus ou le nourrisson, sauf si cette recherche a pour but de résoudre des problèmes de grossesse ou de lactation. La recherche thérapeutique n'est acceptable que si elle vise à améliorer la santé de la mère sans préjudice pour celle du foetus, à favoriser la viabilité du foetus, ou à contribuer au bon développement du nourrisson, ou à la capacité de la mère de nourrir son enfant.

   La recherche orientée sur l'interruption volontaire de grossesse, ou entreprise en prévision d'une interruption de grossesse, relève des législations nationales et dépend des préceptes religieux et culturels. Ce type de recherche ne se prête donc pas à une recommandation internationale.

3. Les personnes malades mentales et déficientes intellectuellement

Des considérations éthiques sensiblement les mêmes s'appliquent aux malades mentaux et déficients intellectuels. Ils ne doivent jamais être les sujets de recherches qui pourraient être menées sur des adultes qui sont en pleine possession de leurs facultés mentales. Ils sont, cependant, les seuls sujets qui conviennent à la recherche sur l'origine et la thérapeutique de maladies mentales ou d'incapacité intellectuelle.

On doit rechercher le consentement de la famille proche – le conjoint, le père ou la mère, un enfant adulte ou un membre de la fratrie - mais il est parfois de valeur douteuse, car les patients souffrant de troubles mentaux ou de déficience intellectuelle sont quelquefois considérés par leurs familles comme un fardeau indésirable.

4. Autres groupes sociaux vulnérables

La qualité du consentement des sujets qui sont des membres subalternes ou subordonnés d'un groupe structuré de manière hiérarchique doit être étudiée attentivement. En effet, la volonté de participer peut être entachée par l'espoir de profiter de retombées avantageuses. A titre d'exemples on peut citer le cas des étudiants en médecine et des élèves infirmières, du personnel subalterne des laboratoires et des hôpitaux, des employés de l'industrie pharmaceutique, et des militaires. L'expérimentation menée exclusivement sur des groupes nationaux ou culturels particuliers est celle qui soulève les objections les plus graves.

5. Recherche au sein de la population

Quand une recherche est entreprise au sein de la population ou d'une collectivité, par exemple sur le traitement expérimental de la distribution d'eau, des recherches sur les systèmes de santé, les essais à grande échelle de nouveaux insecticides, et de compléments nutritionnels ou de succédanés alimentaires, le consentement individuel de chaque personne n'est souvent pas envisageable. La décision d'entreprendre la recherche relève en fin de compte de l'autorité responsable de la santé publique.

Néanmoins tous les moyens possibles doivent être mis en oeuvre pour informer la population concernée des objectifs de la

recherche, des avantages qu'on en attend, et de tout risque ou inconvénient éventuel.

10.4 Procédures d'examen

Dans une administration très centralisée, il est possible de constituer un comité national d'éthique chargé d'examiner les protocoles de recherche des points de vue scientifique et éthique. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas dirigée de façon centralisée, il est plus efficace et plus commode d'examiner les protocoles du point de vue éthique au niveau local ou régional. Les responsabilités essentielles des comités d'examen éthique qui fonctionnent au niveau local sont doubles :

- vérifier que toutes les interventions proposées et, en particulier, l'administration de nouveaux médicaments en cours d'essai, ont été évalués par une instance compétente et spécialisée et ont été jugées d'un niveau de sécurité acceptable pour être entreprises sur des sujets humains ; et
- s'assurer que toutes les autres considérations éthiques soulevées par le protocole ont été résolues de façon satisfaisante, dans leur principe comme dans leur application pratique.

Quel que soit le schéma de la procédure adoptée pour l'examen éthique, il doit s'appuyer sur un protocole détaillé comportant les étapes exposées brièvement dans ce manuel. On prendra soin de s'assurer des critères déterminant l'admission et le retrait des sujets individuels, y compris des détails complets de la procédure de consentement éclairé.

On doit également trouver des informations pour établir :

- la sécurité de chaque intervention proposée et de tout médicament ou dispositif destiné à l'essai, y compris les résultats de recherches pertinentes en laboratoire et sur les animaux ;
- les bienfaits escomptés et les risques potentiels pour les participants ;
- les moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé, ou, quand cela n'est pas possible, une assurance suffisante que le tuteur ou la famille sera consulté de manière appropriée et que les droits et l'intégrité de chaque sujet seront correctement sauvegardés ;

- que le chercheur est suffisamment qualifié et expérimenté, et dispose des équipements et moyens appropriés pour conduire la recherche avec efficacité et en toute sécurité ;
- que des dispositions seront prises pour protéger la confidentialité des informations ; et
- la nature de toutes les autres considérations éthiques impliquées, ainsi qu'une indication que les principes énoncés dans la Déclaration de Helsinki seront appliqués.

10.5 Références et pour en savoir plus

Bankowski, Z. And Bernardelli, J.C. Medical ethics and medical education. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1981. (CIOMS round table proceedings; no. 14)

Bankowski, Z. And Howard-Jones, N. Biomedical research involving animals. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1984. (CIOMS round table proceedings; no. 17)

Proposed international guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1982.

Chapitre 11

Rédaction d'une proposition de recherche

11.1 Étapes de l'établissement d'un plan de recherche en utilisant le modèle de l'OMS (Bureau régional du Pacifique occidental) pour la proposition de recherche.

On trouvera comme appendice un imprimé de demande d'aide financière à l'OMS (Bureau régional du Pacifique occidental) pour un projet de recherche dans le domaine de la santé.

11.2 Énoncé du problème

La première étape dans l'établissement d'un projet de recherche est d'énoncer le problème de recherche en termes clairs et précis. La définition du problème de recherche est une condition préalable à la clarification et à la mise au point du sujet choisi par le chercheur.

L'énoncé du problème :

- est la base essentielle pour l'établissement de la proposition de recherche (objectifs et hypothèses de la recherche, méthodologie, plan de travail et budget, etc.)
- est une partie intégrante de la sélection du sujet de recherche
- constituera un guide pour la mise au point précise du plan de recherche envisagé pour résoudre le problème
- permet au chercheur de décrire systématiquement le problème, de juger de son importance et de sa priorité dans le pays ou au niveau local, ainsi que de faire ressortir pourquoi il faut entreprendre la recherche proposée pour résoudre le problème

- facilite le jugement de la proposition de recherche par ses pairs pour les organisations qui contribuent au financement.

Comment doit être rédigé l'énoncé du problème dans la proposition de recherche ? Le texte doit être précis et concis mais doit contenir tous les points essentiels. Les informations concernant le problème doivent être résumées pour éviter de noyer le lecteur dans des détails.

11.3 Pertinence du problème vis-à-vis des activités sanitaires nationales ou locales (développement des systèmes biomédicaux, comportementaux et de santé).

Il faut indiquer pourquoi entreprendre la recherche proposée, signaler l'importance du problème et sa priorité dans le pays et au niveau local. Il est essentiel de décrire le problème ainsi que d'exposer comment les résultats seront utilisés.

11.4 Domaine(s) d'application des résultats de la recherche proposée

Il faut décrire l'utilité des résultats de l'étude pour les décideurs politiques, les administrateurs de la santé ou les chercheurs dans le domaine de la santé, et indiquer comment les résultats seront diffusés aux destinataires concernés.

11.5 Revue bibliographique et d'autres informations existantes.

En seconde étape, le chercheur doit se familiariser avec les connaissances actuelles sur le problème de recherche et doit trouver si d'autres chercheurs ont ou non traité le même problème ou un problème analogue. Il le fait par une revue complète et critique de la bibliographie et grâce à des communications personnelles avec des experts. Lorsqu'on prépare une proposition de recherche, il est important d'examiner toutes les informations existantes pour :

- mieux comprendre le problème, objet de la recherche proposée, et éventuellement affiner l'exposé du problème ;
- identifier les variables de l'étude et saisir leurs relations ;
- formuler et choisir les hypothèses de recherche ;
- trouver ce que d'autres ont communiqué sur ce sujet, et en tenir compte dans le plan de recherche ;

- connaître les diverses méthodes qui peuvent être utilisées dans la recherche.

Les sources d'information peuvent être les suivantes :

- fichiers de livres dans les bibliothèques ;
- répertoires bibliographiques, tels que Index Medicus et International Nursing Index, qui citent des articles de revue par sujet, auteur et titre ;
- recherche bibliographique par ordinateur avec les bases de données telles que MEDLINE, MEDLARS et CATLINES ;
- bibliographies existant à la fin de livres, articles et thèses, ou bien éditées sous forme de documents indépendants ;
- statistiques recueillies au niveau national, provincial ou départemental ;
- réponses à des enquêtes concernant des recherches en cours.

11.6 Énoncé des objectifs

Les objectifs de la recherche sont le but à atteindre par le projet de recherche. Il faut faire la différence entre objectifs généraux et spécifiques, pour éviter toute confusion inutile. L'objectif général de la recherche est ce qui sera accompli par le projet de recherche et sa justification.

Par exemple : Déterminer si un nouveau vaccin doit être incorporé ou non dans des programmes de santé publique.

Les objectifs spécifiques sont le détail des buts particuliers du projet de recherche, et correspondent souvent à la décomposition de l'objectif général en éléments logiques plus simples. En d'autres termes, les objectifs spécifiques se rapportent aux questions particulières auxquelles le chercheur désire répondre grâce à l'étude proposée.

Par exemple : Evaluer un nouveau vaccin pour déterminer le degré de protection attribuable au vaccin dans la population étudiée, en comparant des groupes vaccinés et non vaccinés.

11.7 Variables

Il est nécessaire d'identifier les variables qui seront impliquées dans le projet de recherche en question. Les quatre types de variables importants sont les suivants :

a. Variables indépendantes : variables manipulées ou traitées dans une étude dans le but de voir quel effet amènera un changement de ces variables sur des variables postulées comme étant dépendantes des premières.

   Synonymes : cause, agent, facteur de prédisposition, antécédent, facteur de risque, caractéristique, attribut, déterminant.

b. Variables dépendantes : variables dans lesquelles des changements résultent du niveau ou de la valeur d'une ou des variables indépendantes.

   Synonymes : effet, issue, conséquence, résultat, état, maladie.

c. Variables de confusion ou d'interaction : variables qui doivent être étudiées car elles peuvent influencer ou confondre l'effet de la ou des variables indépendantes sur la ou les variables dépendantes. Par exemple dans une étude sur l'effet de la rougeole (variable indépendante) sur la mortalité infantile (variable dépendante), l'état nutritionnel de l'enfant peut jouer un rôle d'interaction.

d. Variables de fond : variables qui sont si souvent pertinentes dans des investigations sur des groupes ou des populations, que leur possible inclusion dans l'étude doit être envisagée.

   Synonymes: sexe, âge, origine ethnique, niveau d'instruction, statut conjugal, condition sociale.

Habituellement, l'objectif de la recherche est la détermination de l'effet de changements d'une ou plusieurs variables indépendantes sur une ou plusieurs variables dépendantes. Par exemple, la question posée dans l'étude pourrait être : “La consommation d'alcool (variable indépendante) a-t-elle un effet sur le développement d'un ulcère gastrique (variable dépendante) ?”

Certaines variables peuvent ne pas être faciles à identifier. Les caractéristiques qui définissent ces variables doivent être clairement identifiées dans le cadre de l'étude. Durant l'étape de planification, les variables considérées dans l'étude doivent être clairement identifiées ; il faut indiquer clairement la méthode pour les mesurer, ainsi que l'unité de mesure.

11.8 Énoncé des hypothèses de recherche.

La valeur d'un travail scientifique dépend fortement de l'originalité et de la logique dans la formulation des hypothèses. Si les chercheurs en savent assez pour faire des prédictions concernant leur sujet d'étude, ils peuvent formuler des hypothèses. On peut définir une hypothèse comme une prédiction ou une explication provisoire de la relation entre deux ou plusieurs variables. En d'autres termes, une hypothèse traduit l'énoncé du problème en une prédiction précise et non ambiguë des résultats attendus. On doit souligner que les hypothèses ne doivent pas être des conjectures à la légère, mais elles doivent refléter l'essentiel des connaissances, de l'imagination et de l'expérience de l'investigateur. Une hypothèse peut être d'une forme aussi simple que la prédiction d'une relation entre deux variables, l'une indépendante, l'autre dépendante. En conséquence, lorsqu'on entreprend la formulation des hypothèses, il faut identifier toutes les variables pertinentes à l'étude.

Exemple: L'éducation sanitaire impliquant la participation active des mères produira plus de changements positifs dans l'alimentation de l'enfant, que l'éducation sanitaire basée sur des cours.

Variable indépendante : type d'éducation sanitaire

Variable dépendante : changements dans l'alimentation des enfants.

11.9 Méthodologie de la recherche

a. Résumé de la méthodologie (en moins de 150 mots)

En un ou deux paragraphes, résumer les points importants du plan de recherche.

b. Plan de recherche

(1) Choix de la stratégie de recherche

Le choix de la stratégie de recherche est au coeur du plan de recherche, et c'est probablement la décision unique la plus importante que doit prendre le chercheur. Le choix de la stratégie dépend d'un grand nombre de considérations, que cette stratégie soit descriptive, analytique, expérimentale, opérationnelle, ou une de leurs combinaisons. Les types spécifiques d'études sont les suivantes :

<u>Stratégies descriptives</u> (génération d'hypothèses par observations, plutôt que par test) :

- enquête descriptive transversale ou enquête de population, par exemple, enquête sur le paludisme, sondage d'opinion, enquête connaissances, attitude, pratique (KAP) ;
- description épidémiologique de l'occurrence d'une maladie, par personne, lieu et période ;
- études des variations des tendances de la santé et de la maladie en fonction du temps et du territoire : transition épidémiologique ;
- diagnostic d'un problème de santé dans une communauté ou évaluation des besoins ;
- études de données existantes : séries de cas, registres des maladies, rapports de surveillance ;
- études de l'histoire naturelle d'une maladie.

<u>Stratégies analytiques par observations</u> (test d'hypothèse)

- étude prospective (étude de cohorte) ;
- étude de cohorte historique (ou reconstituée), lorsqu'on dispose de données ou de dossiers historiques appropriés ;
- étude rétrospective (étude cas-témoins) ;
- étude analytique transversale ;
- étude de suivi (étude longitudinale, enquêtes transversales répétées).

<u>Stratégies expérimentales</u>

- études sur animaux
- essais cliniques thérapeutiques
- essais cliniques prophylactiques
- essais sur le terrain
- études quasi-expérimentales (études d'intervention, recherches sur les systèmes de santé).

Stratégies opérationnelles (observation, étude des temps et des mouvements).

(2) Sélection du cadre de la recherche

Le cadre de la recherche comporte toutes les facettes de l'étude, telles que la population à étudier, le lieu et la période de l'étude, la prise en compte des problèmes d'éthique.

(3) Échantillonnage

L'échantillonnage est le procédé ou la technique pour choisir un échantillon à étudier, de taille appropriée et accessible. Dans les investigations épidémiologiques, il est presque toujours possible de travailler sur un échantillon extrait d'une population ou d'un univers de référence. Cet univers peut être une population d'individus (en bonne santé et malades), une population de cas ayant une certaine maladie, ou de personnes recevant un certain traitement.

- Sélection de la méthode probabiliste d'échantillonnage : simple aléatoire ; systématique et stratifiée ; par grappes ; multiphases ; à étapes multiples ; séquentielle ; répétitive ; pondérée et stratifiée.
- Détermination de la taille d'échantillon : l'échantillon doit être de taille suffisante pour amener des résultats significatifs et permettre l'emploi de tests statistiquement significatifs.
- Les plans utilisés doivent assurer la représentativité et la fiabilité de l'échantillon de façon à minimiser les erreurs d'échantillonnage.

(4) Utilisation de témoins.

Dans la recherche scientifique, on utilise des groupes de témoins ou de comparaison pour accroître la validité des conclusions. Les groupes témoins comprennent des unités comparables issues de la même population, mais qui diffèrent à certains égards, comme l'exposition à des facteurs de risque, l'usage de mesures prophylactiques ou thérapeutiques, ou la participation à un programme d'intervention.

Dans une étude expérimentale, le groupe témoin comprend les sujets ne recevant pas le stimulus expérimental, mais qui ressemblent à tous autres égards au groupe expérimental. Les sujets qui forment les groupes expérimental et témoin, doivent, dans la mesure du possible, être choisis et affectés au hasard à chacun des groupes. Des groupes témoins ne sont pas nécessaires dans des études avec lesquelles on ne cherche pas à démontrer une relation cause à effet, ni à démontrer qu'un certain résultat est dû à un traitement ou à une intervention particulier. Alors que certaines études descriptives (études de données existantes, enquêtes), peuvent se passer de groupes témoins, des groupes témoins sont nécessaires dans toutes les études épidémiologiques analytiques, dans les études expérimentales d'essais de médicaments, dans la recherche sur les effets de programmes d'intervention et de mesures de lutte contre les maladies, ainsi que dans de nombreuses autres investigations. Beaucoup d'erreurs grossières ont été faites en tentant d'établir un parallèle entre des groupes et de généraliser en comparant des groupes qui en réalité sont très différents. Donc, il faut prendre des mesures pour vérifier l'égalité entre le groupe expérimental (ou l'échantillon) et le groupe témoin.

(5) Instruments pour l'étude.

Les instruments sont les moyens qui servent à collecter les données. Ce sont, entre autres :

(a) les questionnaires et les programmes d'interrogatoire (voir Annexe 1) :

- préparation, précodage et essai préalable des questionnaires
- plan des interrogatoires et des relances
- préparation du manuel d'instructions
- formation des enquêteurs.

(b) autres méthodes d'observation :

- examen médical
- essais de laboratoire

- procédures de dépistage.

(c) élaboration des imprimés de compilation.

(6) Courte description des plans de collecte des données.

(a) organisation de l'étude et de la collecte des données pour réduire la possibilité de confusion, de retards et d'erreurs ;

(b) organisation et formation de l'équipe de collecte des données et définition des responsabilités dans l'étude proposée ;

(c) support logistique pour la collecte des données ;

(d) plan des études de test et de faisabilité, y compris les méthodes de tests préalables ;

(e) éventuellement, plans de collaboration entre différentes institutions.

(7) Courte description des plans d'analyse des données et d'interprétation des résultats.

Les plans d'analyse font partie intégrante du plan de recherche, et ils doivent être incorporés dans la proposition de recherche. La préparation de tels plans permet au chercheur d'éviter plusieurs écueils, tels que de découvrir à la fin de l'étude que : des informations vitales n'ont pas été recueillies ; certaines des informations collectées ne seront pas incluses dans l'analyse ; certaines des informations collectées n'ont pas été rassemblées sous une forme appropriée à l'analyse statistique.

La description doit comporter :

(a) l'élaboration formelle du plan d'analyse ;

(b) les plans pour le traitement et le codage des données, par triage manuel, par triage à la machine, au moyen d'un programme d'ordinateur ou par couplage de dossiers ;

(c) choix des méthodes statistiques à appliquer à chaque hypothèse.

11.10 Exemple de description d'un projet de recherche.

Titre du projet

Etude épidémiologique concernant la vasectomie et les maladies athéromateuses.

1. Énoncé du problème

La vasectomie est une méthode contraceptive sûre, simple et hautement efficace qui a été employée largement dans le monde. Dans le pays A, plus d'un million soit environ 8 % de la population masculin en âge de procréer ont subi une vasectomie au cours de la période 1960-1985. A la fin des années 70 et au début des années 80, des rapports d'études sur des animaux de laboratoire, effectuées aux Etats-Unis, semblent indiquer que la vasectomie peut accélérer le développement de maladies athéromateuses. On comprend que ces rapports aient préoccupé les services pratiquant la vasectomie, aussi bien que leurs clients anciens et leurs clients futurs. La question importante est de savoir si l'association suggérée entre la vasectomie et la maladie athéromateuse s'applique aux êtres humains.

2. Pertinence du problème pour les objectifs de santé nationaux ou locaux (développement des systèmes biomédicaux, comportementaux et de santé)

Compte tenu de la publicité mondiale donnée à ces constatations expérimentales par la presse non-spécialisée, et à cause de l'impact négatif qu'elles peuvent avoir sur les programmes de vasectomie, il existe des raisons aussi bien scientifiques que politiques pour entreprendre des études épidémiologiques sur ce problème. En choisissant pour l'étude un pays en voie de développement, il faut considérer plusieurs facteurs : la prévalence de la vasectomie, l'incidence des maladies athéromateuses, le nombre d'années pendant lesquelles la vasectomie a été largement accessible, la facilité d'accès aux services médicaux, la constance des valeurs des diagnostics. L'analyse de données pertinentes a montré que le pays A est le plus approprié pour ces raisons ; nous avons donc décidé d'entreprendre cette étude dans ce pays.

3. Domaine(s) d'application des résultats de la recherche proposée.

En fonction des réponses aux questions ci-après, les résultats de l'étude seront utiles aux décideurs et aux scientifiques chargés de

la planification familiale, afin de mettre en oeuvre les programmes de vasectomie d'une façon plus efficace et plus sûre :

a. La vasectomie est-elle associée aux maladies athéromateuses ?

b. Si une association existe, quelle est l'importance relative de la vasectomie comparée avec d'autres facteurs de risque connus ?

c. Quels sont les sous-groupes d'hommes qui pourraient présenter un risque spécial de développer des maladies athéromateuses après une vasectomie ?

4. Revue bibliographique et d'autres informations existantes.

Douze études épidémiologiques ont été entreprises aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et dans des pays du Nord de l'Europe. Aucune n'a détecté d'association causale chez les hommes entre la vasectomie et la morbidité et/ou la mortalité par maladie cardio-vasculaire. Cependant, dans la plupart de ces études, les sujets ont subi la vasectomie moins de dix ans avant l'enquête, alors que l'on sait que la période de latence des maladies cardio-vasculaires peut être considérablement plus longue. D'autre part, on pourrait obtenir des résultats différents dans d'autres milieux socio-économiques et culturels.

Les principales références sont les suivantes :

Alexander, N.J.& Clarkson, T.B. (1978) Vasectomy increases the severity of diet-induced atherosclerosis in *Macaca fascicularis*. Science, 201, 538-541.

Clarkson, T.B. & Alexander, N.J. (1980) Long-term vasectomy effects on the occurrence of atherosclerosis in rhesus monkeys. *J. Clin. Invest., 65,* 15-25.

Goldacre, M.J., Clarke, J.A., Heasman, M.A. & Vessey, M.P. (1978) Follow-up of vasectomy using medical record linkage. *Am. J. Epidemiol., 108,* 176-180.

Walker, A.M., Jick, H., Hunter, J.R., Danford, A., Watkins, R.N., Alhadeff, L. & Rothman, K.J. (1981) Vasectomy and nonfatal myocardial infarction. *Lancet, ii,* 13-15.

Walker, A.M., Jick, H., Hunter, J.R., Danford, A. & Rothman, K.J. (1981) Hospitalization rates in vasectomized men. *J. Am. Med. Assoc., 245,* 2315-2317.

Wallace, R.B., Lee, J., Gerber, W.L., Clarke, W.R. & Lauer, R.M. (1981) Vasectomy and coronary disease in men less than fifty years old: Absence of an association. *J. Urol., 126*, 182-184.

5. *Énoncé des objectifs*

a. Objectifs généraux

Déterminer s'il existe une association causale entre une vasectomie et une hospitalisation ultérieure due à des maladies athéromateuses, et, si c'est le cas, déterminer si la vasectomie renforce le risque chez les sujets ayant d'autres facteurs de risque prédisposant aux maladies coronariennes, tels que le tabagisme, l'hypertension et l'hypercholestérolémie.

b. Objectifs spécifiques

- estimer le risque relatif total dû à la vasectomie ainsi qu'à d'autres facteurs de risque, pour les maladies athéromateuses chez les hommes (en utilisant une méthode univariée).
- estimer l'effet indépendant de la vasectomie sur la maladie athéromateuse (en utilisant un modèle de régression logistique conditionnelle) ;
- tester la durée possible de l'effet de la vasectomie sur le risque de maladie athéromateuse ;
- examiner la possibilité d'un effet de synergie entre vasectomie, tabagisme et hypertension.

6. *Variables*

a. Les maladies athéromateuses seront identifiées selon les critères de l'OMS.

b. Caractéristiques du patient : âge, date de naissance, religion, niveau d'instruction, profession, antécédents familiaux, marié ou non ;

c. Antécédents reproductifs : nombre et sexe des enfants vivants, état reproductif de l'épouse ;

d. Style de vie : fumeur ou non, consommation d'alcool, habitudes alimentaires, consommation de sel, consommation de café, activité physique ;

e. Antécédents médicaux : maladies ou opérations qui pourraient avoir affecté la stérilité, l'hypertension, le diabète ou l'hypercholestérolémie.

7. Énoncé des hypothèses de recherche.

Des rapports d'études sur des animaux de laboratoire effectuées aux Etats-Unis à la fin des années 70 et au début des années 80, semblent indiquer que la vasectomie peut accélérer l'évolution d'une maladie athéromateuse. Nous désirons examiner si ce fait s'applique à l'être humain.

8. Méthodologie de la recherche.

a. Résumé de la méthodologie (en moins de 150 mots).

Une étude cas-témoins, conduite en milieu hospitalier, sera entreprise pour examiner la possibilité d'une relation entre la vasectomie et la morbidité par maladie athéromateuse chez l'homme. Cinq cent hommes, âgés de 35 à 64 ans (les cas), qui ont été admis dans dix hôpitaux universitaires et diagnostiqués pour la première fois avec une maladie athéromateuse, seront comparés avec 1 000 patients appariés n'ayant pas d'affection athéromateuse et hospitalisés avec un diagnostic considéré comme sans rapport avec une vasectomie.

b. Plan de recherche :

(1) Sélection des stratégies de recherche

Les patients choisis comme cas et témoins comme défini ci-dessus, seront interrogés par un enquêteur qualifié selon un questionnaire établi préalablement.

(2) Sélection du cadre de recherche

Les sujets à étudier seront recrutés dans dix centres hospitaliers universitaires du pays. Les sujets doivent être des patients de sexe masculin actuellement mariés, âgés de 35 à 64 ans, ayant au moins un fils vivant. Pendant qu'elle est en

âge de procréer, leur épouse ne doit pas être stérile pour des raisons médicales quelconques. Les cas seront des hommes hospitalisés avec un diagnostic, établi avant la sortie de l'hôpital, d'un premier épisode de maladie athéromateuse. Les témoins seront des hommes hospitalisés pour une maladie tenue sans rapport avec une vasectomie, et qui n'ont aucun antécédent de maladie athéromateuse. L'étude sera effectuée entre septembre 1988 et mars 1990.

(3) Échantillonnage

Compte tenu du plan d'étude, les échantillons (cas et témoins) seront choisis avec une méthode non-aléatoire. La taille des échantillons, 500 cas et 1 000 témoins, a été déterminée par une technique tenant compte des valeurs prédéfinies pour le niveau de signification, la puissance statistique et le niveau du risque relatif à détecter. On tentera d'éviter ou de diminuer les sources potentielles de biais et d'erreurs, rencontrées fréquemment dans les études cas-témoins. Les biais de diagnostic erroné, de remémoration, de sélection, ainsi que le biais dû au fait de signaler la vasectomie, ont une grande importance pour la validité des résultats de l'étude.

(4) Utilisation des témoins

Deux témoins (comme définis précédemment) seront appariés avec chaque cas, selon les critères suivants : (i) l'hôpital : le même ; (ii) l'âge : à plus ou moins 5 ans près ; (iii) le nombre d'enfants vivants : au moins un fils ; (iv) la date d'admission : la plus voisine. Les diagnostics des témoins comprendront : maladies du système digestif, néoplasmes, blessures, empoisonnement, maladies infectieuses ou parasitaires, maladies du système respiratoire, maladies du système nerveux et musculo-squelettiques, entre autres.

(5) Instruments de l'étude

Le questionnaire sera structuré pour minimiser les biais dus à l'enquêteur et au sujet interrogé. Il

comportera les questions suivantes : (i) caractéristiques du patient ; (ii) antécédents familiaux en matière de santé ; (iii) antécédents reproductifs ; (iv) habitudes ; (v) type de personnalité ; (vi) antécédents médicaux (y compris des questions sur la vasectomie) ; (vii) informations cliniques (à partir des relevés médicaux).

(6) Courte description des plans de collecte des données.

Recrutement des cas : L'enquêteur examine chaque jour sur un tableau la situation des patients hospitalisés ⇒ si le diagnostic correspond à la catégorie étudiée, il demande au cardiologue d'examiner le cas ⇒ le médecin décide si le cas est acceptable ⇒ l'enquêteur vérifie si les caractéristiques du patient sont acceptables ⇒ si le patient satisfait aux critères d'acceptation pour le diagnostic et pour ses caractéristiques, l'enquêteur procède à l'interrogatoire et remplit le questionnaire ⇒ dès qu'il a obtenu un lot de 5 cas et de 10 témoins appariés, l'enquêteur demande aux responsables du projet de recherche d'examiner les questionnaires ⇒ puis il reprend la procédure ci-dessus.

Recrutement des témoins : L'enquêteur examine le registre des admissions et choisit, pour chaque cas, les témoins potentiels qui satisfont aux critères d'appariement et qui présentent des diagnostics appropriés à l'admission ⇒ il vérifie les critères d'acceptation des caractéristiques du patient ⇒ si le patient choisi est acceptable comme témoin, l'interrogatoire peut commencer.

(7) Courte description des plans pour l'analyse des données et l'interprétation des résultats

Les variables indépendantes seront dichotomisées de la façon suivante :

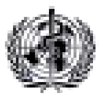
- âge : de 35 à 54 ans - ou - de 55 à 64 ans
- durée d'instruction : 12 ans et moins - ou - 13 ans et plus
- profession : administrative - ou - autres
- fumeur de cigarettes : maintenant ou avant - ou - jamais
- buveur de café : tous les jours - ou - moins souvent - ou - jamais
- antécédents de maladies diagnostiquées par un médecin : présents - ou - absents.

Le traitement des données sera assisté par ordinateur.

Analyse statistique : on calculera les rapports de chances (odds ratios OR) pour les triplets appariés (un cas et deux témoins) :

- On calculera les rapports de chances (OR) non-ajustés, ainsi que leur intervalle de confiance au niveau 95 %, en utilisant une méthode univariée adaptée aux ensembles appariés, en vue d'estimer le risque relatif total dû à la vasectomie, ainsi que d'autres facteurs de risque.
- On évaluera l'effet indépendant de la vasectomie sur la maladie athéromateuse à partir des rapports de chances (OR) ajustés, en utilisant un modèle de régression logistique conditionnelle adapté à des ensembles appariés.
- On testera l'effet du temps écoulé depuis la vasectomie, sur la maladie athéromateuse, au moyen d'un modèle de régression logistique conditionnelle, la variable dépendante étant la maladie athéromateuse, et la variable indépendante étant l'intervalle de temps depuis la vasectomie.

APPENDICE



WORLD HEALTH ORGANIZATION
Regional Office for the Western Pacific

APPLICATION FOR FINANCIAL SUPPORT FOR HEALTH RESEARCH

I. SUMMARY SHEET

1		Principal investigator	Prof/Dr/Mr/Mrs/Miss
		Family name (surname)	
		First Name	Other names
	1.1	Title of post, position or appointment presently held by principal investigator	
	1.2	Complete postal address	
2		Institution responsible for the research programme Name and address	
3		Title of health research proposed (should be brief, precise and informative to workers outside your field)	
	3.1	Objectives of research proposed (clearly and concisely list general and specific purposes of the proposed study)	
	3.2	Duration of research	
		From (date)	
		To (date)	Total (years)

	3.3	Funds required (US$) | 20___ | 20___ | 20___ | | | | |
4		Is the research topic in the area of priority within the strategic plan for health research in the Western Pacific Region? [Preference would be given to application dealing with priority areas identified within this plan, especially on health policy development.] ☐ Yes ☐ No
5		Is the research proposed in this application currently being submitted totally or in part, elsewhere for possible support? If so, to which organization(s)? By which date is a decision expected?
6		Institutional and national ethical clearance
	6.1	Institutional ethical clearance letter enclosed ☐ Yes ☐ No
	6.2	National ethical clearance document enclosed ☐ Yes ☐ No
7		Approval of national Ministry of Health or National Medical Research Council (or equivalent body) National approval document enclosed ☐ Yes ☐ No
8		Applicant’s signature Date: Signature
9		Institutional endorsement Head of institution Title: Name (pls print): Date: Signature:

II. SHEETS FOR RESEARCH PROJECT DESCRIPTION

Title of project:

1. Statement of the problem
2. Relevance of the problem to national or local health objectives (biomedical, behavioural and health systems development)
3. Field(s) of application of the proposed research results
4. Review of literature and other existing information
5. Statement of objectives
6. Variables
7. Statement of research hypotheses, if any
8. Research methodology
   a. Summary of methodology (not more than 150 words)
   b. Research design
      (1) Selection of research strategies
      (2) Selection of research setting
   c. Sampling
   d. Use of controls
   e. Study instrument(s)
   f. Short description of plans for collecting data
   g. Short description of plans for analysis of data and interpretation of results
9. Budget (use attached budgeting sheet)

III. CURRICULUM VITAE OF APPLICANT

1	Family Name (Surname) First Name Other Names
2	Date and place of birth
3	Nationality at birth at present
4	Academic qualifications and dates
5	Posts held (type of post, institution/authority, dates chronologically starting with present appointment)
6	Publications

(use extra pages if necessary)

IV BUDGET

1	PERSONNEL (allowance to be paid)	% or working time devoted to project	Year 1 US$	Year 2 US$	Year 3 US$	Total US$
1.1	Professional scientific staff (name and functional title)					
1.2	Technical staff (name and functional title)					
1.3	Other staff (name and functional title)					
	Subtotal					
2	MAJOR EQUIPMENT (more than US$500) (include specifications, shipment and freight insurance costs; comment on local provision for maintenance/service)		Year 1 US$	Year 2 US$	Year 3 US$	Total US$
	Subtotal					

3	SUPPLIES					
3.1	Chemicals					
3.2	Glassware					
3.3	Minor equipment (less than US$500 each) (include shipment and freight insurance costs)					
3.4	Animals					
3.5	Other supplies					
3.6	Operating costs (specify: maintenance of equipment, gasoline, etc.)					
	Subtotal					
4	TRAVEL (specify domestic and international)		Year 1 US$	Year 2 US$	Year 3 US$	Total US$
	Subtotal					
5	DATA ANALYSIS COSTS					
	Subtotal					
6	MISCELLANEOUS EXPENDITURES					
	Subtotal					
7	SUMMARY		Year 1 US$	Year 2 US$	Year 3 US$	Total US$
	Personnel (1)					
	Major equipment (2)					
	Supplies (3)					
	Travel (4)					
	Data analysis cost (5)					
	Miscellaneous expenses (6)					
	GRAND TOTAL					

Références et pour en savoir plus

Brownlee, A., Nchinda, T. and Mousseau-Gershman, Y. Health services research course, Boston, MA: Boston University Medical Center, 1983.

Chi, I. C. (et al.). Vasectomy and non-fatal acute myocardial infarction: a hospital-based case-control study in Seoul, Korea. *Int J Epidemiol* 1990; 19(1): 32-41

Cushieri, A. and Baker, P.R. Introduction to research in medical sciences. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1977.

Marks, R. Designing a research project. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982.

Omran, A.R. The Clark-Omran system of research design in epidemiology. (Paper used at the National Workshop on Research Design and Methodology on Biomedical Research, Manila, August 1986, supported by WHO/ WPRO.)

Annexes

Annexe 1

Élaboration d’un questionnaire

Introduction

Parmi les méthodes standard de collecte de données dans la recherche clinique, épidémiologique, psychosociale et démographique, figure l’utilisation de questionnaires et d’interrogatoires. Les premiers utilisateurs de questionnaires et d’interrogatoires sont les médecins dans l’exercice quotidien de leur profession : ils reconstituent les antécédents médicaux du patient grâce à un entretien basé sur un questionnaire, et les enregistrent, soit selon un protocole fixe (dossier médical), soit sous forme d’un interrogatoire ouvert.

Synonymes : programmes d’interrogation, inventaires, instruments d’étude.

Définition : Un questionnaire est simplement une liste, photocopiée ou imprimée, de questions, et qui est remplie par ou pour le sujet interrogé. Un programme d’interrogation est une liste de questions plus ou moins structurées, qui sont lues à haute voix ou posées oralement par l’enquêteur (avec ou sans approfondissement) lorsqu’il interroge le sujet. Ensuite l’enquêteur enregistre les réponses du sujet, soit mot pour mot (pour des questions ouvertes), soit en cochant des réponses ou des catégories de réponses, préspécifiées ou même précodées.

1. Types d’interrogatoires.

Questionnaires envoyés par la poste : il faut que la personne interrogée sache les lire, et, malgré son faible coût, cette méthode entraîne une forte proportion de non-réponses. Par ailleurs il n’y a

aucune garantie de la similitude entre les personnes qui répondent et celles qui ne répondent pas (habituellement, elles sont différentes).

Interrogatoires par téléphone : ils sont faciles à exécuter dans les zones urbaines, mais ils ignorent ceux qui n'ont pas le téléphone et ceux qui sont absents ou au travail. Ils sont peu utilisés dans les pays en voie de développement, sauf pour des études très sélectives.

Interrogatoires face-à-face : exécutés par des enquêteurs spécialisés, ils sont les plus fréquemment utilisés dans les enquêtes de population et dans la recherche clinique.

Questionnaires et inventaires standard : ce sont des questionnaires préparés spécialement pour l'emploi de méthodes spécifiées de notation et d'analyse. Exemples : programme du Cornell Medical Index, programme de sondage d'opinion en matière de santé, programme d'enquête mondiale sur la fécondité, tests et inventaires psychologiques tel que le Minnesota Multiphasic Personality Inventory, questionnaire cardio-vasculaire du London School of Hygiene.

Ce dernier questionnaire est reproduit intégralement dans l'appendice 1. Il est utile pour les enquêtes de population sur les maladies cardio-vasculaires par des enquêteurs qualifiés (qui ne sont pas des médecins). On note que les réponses sont utilisées pour "diagnostiquer" des états cliniques spécifiés (angine de poitrine, douleurs d'un possible infarctus, claudication intermittente), en cochant les réponses à des questions spécifiques. Dans la plupart des cas, les investigateurs rédigent leur propre questionnaire.

2. Objectifs.

L'interrogatoire face-à-face permet :

a. de clarifier les questions

b. d'approfondir les réponses (si c'est autorisé)

c. d'utiliser des aides visuelles

d. d'obtenir un bon pourcentage de réponses

e. de remplir rapidement le questionnaire.

Cependant, cette méthode est coûteuse, exige la formation des enquêteurs et entraîne des biais dus à l'enquêteur. Il est difficile de recruter des enquêteurs professionnels.

Le questionnaire peut solliciter les informations suivantes :

a. des faits, tels que l'âge, la maladie

b. la connaissance, par exemple des services, des programmes

c. l'attitude ou l'opinion, par exemple par rapport à la contraception, à la vaccination, à l'allaitement maternel

d. le comportement, comme l'utilisation de services de santé, la médecine traditionnelle, les soins prénatals, l'hygiène dentaire, les bilans médicaux périodiques, la consommation de tabac

e. l'observance des instructions du médecin

f. des renseignements sur d'autres personnes (avis des tiers), par exemple questions à la mère à propos de ses enfants ou de son mari, questions aux voisins sur un événement de voisinage ou sur des femmes qui utilisent encore une daya (sage-femme traditionnelle).

3. Facteurs

Pour l'élaboration du questionnaire il faut tenir compte des facteurs suivants :

a. objectifs de l'étude et principales questions du projet de recherche

b. hypothèses de l'étude : données exigées pour accepter ou rejeter l'hypothèse ;

c. données à recueillir

d. plans de l'analyse et tableaux fictifs, pour éviter tout oubli d'information importante

e. budget

f. l'audience ou la population cible : âge, sexe, religion, langue, traditions, présence d'un étranger dans la maison (une femme peut-elle être interrogée en l'absence de son mari ?); et surtout, est-ce que les personnes interrogées seront capables de donner les réponses demandées?

Modèle du questionnaire

1. *Questions ouvertes ou fermées*

Un questionnaire structuré à questions fermées présente les avantages suivants :

- il est adapté et pertinent pour les objectifs de l'étude
- il est facile à utiliser
- il est uniforme
- il est précodé et ainsi facile à exploiter
- il peut être analysé rapidement ;

Il est préféré dans les études médicales.

Un questionnaire à questions ouvertes est utile dans les enquêtes anthropologiques et sociales. Dans les enquêtes médicales, on peut prévoir quelques questions ouvertes, mais mieux vaut qu'il y en ait le moins possible. De telles questions ouvertes permettent à la personne interrogée de parler librement et en détail, mais elle peut s'éloigner du sujet en question. Elles exigent un codage spécial après la fin de l'étude, ce qui allonge la durée de l'analyse.

2. *Forme des questions structurées.*

Les questions structurées peuvent offrir :

a. un choix dichotomique : “oui” ou “non”, “approuve” ou “n'approuve pas”, “efficace” ou “non efficace. A des questions de ce type, il faut toujours ajouter la catégorie de réponses “je ne sais pas”.

b. un choix multiple de réponses ; par exemple : Chez qui vous adressez-vous en premier pour un avis sur des méthodes contraceptives ?

    - la daya (sage-femme traditionnelle)
    - vos amies ou voisines
    - votre belle-mère
    - l'infirmière
    - le médecin

- le pharmacien
- autre personne (à spécifier).

c. une échelle de notation, telle que l'échelle à plusieurs pas différentiels sémantiques qui demande au sujet de graduer ses réponses entre deux limites. Par exemple, les réponses "mauvais" ou "bon", ou bien "approuve" ou "n'approuve pas", peuvent être graduées ainsi :

mauvais	1 2 3 4 5 6 7	bon
approuve	1 2 3 4 5	n'approuve pas.

De telles graduations élargies sont artificielles et sont certainement incomprises de beaucoup de personnes.

d. une réponse chiffrée, par exemple "Quel est votre âge ?"

e. une occasion d'approfondir pour amener des réponses plus spécifiques. L'approfondissement est quelquefois permis, mais dans ce cas il est essentiel de disposer d'un enquêteur qualifié pour maintenir l'uniformité de cette démarche.

3. *Langue et style de formulation.*

La formulation des questions doit être appropriée au niveau de la personne interrogée. On doit utiliser la langue du pays dans un style courant de conversation de tous les jours. Dans les études impliquant des cultures différentes, les questionnaires sont traduits de la langue d'origine vers la langue ou l'idiome local, par exemple de l'anglais vers le swahili. Puis ils sont retranscrits en anglais par un linguiste indépendant pour vérification et correction de tout malentendu.

Il faut éviter les questions directives, comme par exemple : "Ne pensez-vous pas que le dispositif intra-utérin est plus sûr que la pilule ?". Il faut préférer la formulation : "Que pensez-vous être le plus sûr : le dispositif intra-utérin ou la pilule ?".

Il faut éviter le jargon professionnel et les abréviations.

4. *Codage des réponses aux questions.*

Les catégories de réponses doivent inclure toutes les réponses possibles. Cela signifie qu'il faut ajouter les catégories suivantes : "je ne sais pas", "quelquefois", "peut-être". On économise du temps lors de l'analyse si les réponses sont échelonnées et codées en même temps qu'elles sont enregistrées, comme par exemple :

Toujours	4	Habituellement	3	Quelquefois	2
Je ne sais pas	1	Jamais	0		

Les catégories de réponses doivent s'exclure mutuellement, c'est-à-dire qu'elles ne doivent pas se chevaucher.

Aucun espace de codage ne doit être laissé vide, car sinon cela peut signifier que la question a été oubliée par inadvertance ou sautée intentionnellement. Pour cette raison, pour les questions qui pourraient être sautées pour certaines classes de sujets (par exemple, âge des enfants pour les couples sans enfants), il faut répondre par “sans objet” ou S.O., habituellement codé 9 ou 99.

Certaines données peuvent être obtenues plus facilement par des questions “en cascade”. Dans l'exemple de la figure 1, on note l'emploi de plusieurs questions pour graduer une réponse à la question non posée mais fondamentale : “Combien d'informations nouvelles avez-vous appris d'après des affiches sur le planning familial ?”. Noter que toutes les réponses sont traitées comme une réponse à une seule question et sont codées en un seul endroit (plutôt que d'utiliser trois colonnes de code différentes pour les trois questions).

FIGURE 1 EXEMPLE DE QUESTIONNAIRE EN FORME DE CASCADE.

Avez-vous déjà vu quelque part une indication ou une affiche concernant le planning familial ?

Non 1 ALLER À LA QUESTION 10

Oui La dernière fois que vous avez vu une telle affiche, avez-vous lu ce qu'elle indiquait ?

Non 2 ALLER À LA QUESTION 10

Oui Cette affiche vous a-t-elle donné des informations nouvelles sur le planning familial que vous ne connaissiez pas déjà ?

Non 3

Je ne sais pas 4

Oui 5

5. *Longueur du questionnaire*

La plupart des experts en enquêtes admettent que la longueur raisonnable d'un questionnaire correspond à un interrogatoire structuré d'une durée de une demi-heure au plus. Ils désapprouvent d'étendre

cette durée à trois quarts d'heure, et ils considèrent que des questionnaires plus longs sont contre-productifs. Il est vrai que des enquêteurs entraînés peuvent soutenir l'intérêt de la personne interrogée pendant une heure, surtout avec des questions ouvertes, mais ceci est rare et coûteux. Aujourd'hui, la plupart des interrogatoires sont conduits par des enquêteurs semi-professionnels ayant une formation ad-hoc. Peu d'entre eux sont capables de conduire des interrogatoires prolongés sans lasser et sans introduire des biais dans les réponses.

6. *Fiabilité des questionnaires.*

On peut utiliser deux moyens pour assurer la fiabilité :

a. Fiabilité interne : on la vérifie en répétant certaines questions, en reformulant la seconde demande de renseignements, tout en conservant les codes de réponse semblables ou comparables.

b. Fiabilité par répétition : on l'obtient en répétant l'interrogatoire avec une petite fraction des sujets choisie au hasard. Habituellement, on mesure la fiabilité à l'aide de questions factuelles; des questions sur une opinion ne donnent pas une mesure directe de la fiabilité, car les gens changent d'idée au cours du temps. Cependant, la modification d'opinion peut être le sujet d'études méthodologiques spéciales.

7. *Vérification de la validité et de la cohérence*

On peut vérifier la validité de certaines réponses à un questionnaire dans des enquêtes particulières. Par exemple, des dossiers cliniques peuvent servir à vérifier les réponses de femmes qui ont reçu des injections dans un dispensaire régulièrement au cours des 12 derniers mois.

On peut aussi vérifier la validité par cohérence ou par recoupement. Une femme âgée de 18 ans ne peut pas avoir un enfant de 10 ou 15 ans; une femme ayant eu deux grossesses unipares ne peut pas avoir eu trois enfants décédés. Ce travail fastidieux peut être assisté par ordinateur.

8. *Présentation du questionnaire.*

La présentation visuelle du questionnaire doit être agréable et esthétiquement attrayante. Cependant les questionnaires ne doivent

pas devenir des brochures artistiques, car il ne faut pas perdre de vue les incidences budgétaires. L'argent gaspillé dans la production d'un questionnaire n'est plus disponible pour l'enquête elle-même.

9. Ordonnancement des questions.

Les questions sont à poser dans un ordre approprié, en respectant les directives générales suivantes :

a. Introduction : Il est utile de faire précéder le questionnaire d'une introduction claire, concise et pertinente. Elle doit servir à associer l'investigateur ou l'enquêteur à un organisme respecté dans la communauté. Elle doit indiquer le but du questionnaire et doit supprimer toute réticence de la part du sujet interrogé. Quelquefois il est essentiel de présenter une carte d'identité.

b. Page de garde ou page d'identification (voir la figure 2). Cette page comporte habituellement :

   - nom de l'enquête et nom de l'organisme responsable
   - code du sujet ou du foyer
   - nom de l'enquêteur et date de l'interrogatoire.

c. questions ou déclarations de mise en route : elles servent à démarrer le questionnaire proprement dit. Il ne faut pas commencer par des questions gênantes, comme celles sur le revenu ou sur d'autres sujets sensibles.

d. La transition d'une section à l'autre doit se faire naturellement.

e. Pour les instructions dans le corps du questionnaire, il faut utiliser correctement les formes standard : des cases pour les instructions, des flèches pour les directions et les directions à sauter (instructions concernant des questions à omettre pour un sujet particulier, comme dans la figure 3).

f. Instructions : Il y a deux possibilités pour les rédiger, (i) dans un manuel d'instructions séparé, (ii) les inclure dans le questionnaire lui-même. Dans ce dernier cas, elles doivent être distinguées des questions en les encadrant ou en les écrivant en majuscules, en italiques ou autres caractères (voir la figure 4).

Activités annexes

1. Essai préalable du questionnaire

Un essai préalable est une mise à l'épreuve prolongée du questionnaire. Cet essai est effectué sur un petit nombre de sujets comparables à l'échantillon de l'étude, mais n'en faisant pas partie. On tient compte des résultats de l'essai préalable dans la rédaction nouvelle du questionnaire. Même lorsqu'on utilise un questionnaire standard, celui-ci doit être testé dans la population à étudier et faire l'objet d'un calcul de coefficient de fiabilité.

2. Formation des enquêteurs

Les enquêteurs doivent être sélectionnés avec soin et recevoir une formation appropriée. Dans la recherche à base d'enquêtes, ils deviennent la clé de voûte de la collecte des données. "Économiser" sur les enquêteurs pour dépenser beaucoup pour d'autres aspects de l'étude est un mauvais calcul. Le rôle de l'enquêteur sur le terrain est aussi essentiel que l'encadrement de l'enquête.

Les enquêteurs devront recevoir des instructions sur la confidentialité des informations, être patients, persévérants, d'un abord agréable, avoir une attitude positive, et respecter les consignes, etc. Ils devront toujours être encadrés (un superviseur pour quatre à six enquêteurs).

3. Relances

Les relances ou les visites réitérées aux personnes n'ayant pas répondu permettent de réduire efficacement le taux de non-réponses. La relance doit être faite au moment où la personne a le plus de chances de se trouver chez elle. Renouveler également les visites aux personnes ayant refusé de participer, en espérant qu'elles coopéreront à la longue. Toutefois, les relances alourdissent le coût d'une enquête et il faut en fixer le nombre à ne pas dépasser. Deux ou trois relances devraient être suffisantes lorsqu'une personne n'a pas répondu.

4. Révision et codage

Les superviseurs devront vérifier les questionnaires à la fin de chaque journée pour détecter d'éventuelles omissions, réponses incomplètes, observations confuses ou écritures illisibles. Les enquêteurs devront parfois retourner pour chercher les données

manquantes ou clarifier les informations ambiguës. Les réponses sont ensuite soigneusement codées et contrôlées.

FIGURE 2 EXEMPLE DE PAGE DE GARDE D'UN QUESTIONNAIRE

Pays ________________

Programme de foyers — Région/Circ. __________

Numéro d'identification

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Colonnes 1-2 (Coder en dernier) : Pays ________________
Région ________________
Religion (P.11) ________________
Catégorie sociale (P.35) ________________

Colonnes 3-4 : Numéro de carte 01 ________________

Colonnes 5-8 : N° de série du foyer ________________

Colonnes 9-10 : Nbre de personnes au foyer (P.11) ____________

Colonne 11 : Nbre de femmes concernées (P.11) ____________

Colonne 12 : Catégorie de famille (P.111) ________________

Adresse du foyer : ________________________________

____

Numéro du foyer : ________________________________

Nom du chef de famille : ________________________________

Nom de la personne interrogée (si autre que le chef de famille) et parenté avec

☐ chef de famille : ________________________________

Nom de l'enquêteur : ________________________________

Date de l'interrogatoire : ________________________________

CODEUR : PRENDRE LES NUMÉROS ID POUR COLS. 1-2 ET 5-15 DANS P.1 EWQ: 3-4 CHANGENT AVEC CHAQUE FICHE DE GROSSESSE. UNE FICHE IBM PAR GROSSESSE

IBM COL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

ANTÉCÉDENTS DE GROSSESSE

QUESTION: a-1	FICHE IBM NO.	ORDRE DES GROSS-ESSES	a. ÂGE MATERNEL À FIN DE GROSSESSE	b. ISSUE DE LA GROSSESSE	DURÉE DE GESTATION	c. INTERVALLE ENTRE GROSS-ESSES	d. LIEU D'ACCOUCHE-MENT/ ACCOUCHEUR	ORDRE DES NAISSANCES VIVANTES	e. SEXE DES ENFANTS	f. ENFANTS VIVANTS	g. ÂGE ENFANTS VIVANTS	h. ÂGE DÉCÈS	i ÂGE MENARQUE
INSTRUCTIONS DE CODAGE → ÉCRIRE LES NOMS DES NAISSANCES VIVANTES ICI : ↓		CODE 01 1ÈRE NAISS-ANCE PUIS 02. 03 À LA SUITE	ÂGE EFFECTIF EN ANNÉES (DEMANDER)	CODE DANS COL. 20: 1 - Vivante 2 - Mort-né AVORTEMENT 3 - Spontané 4 - Volontaire 5 - Incertain CODER DURÉE EN SEMAINES POUR CHAQUE GROSSESSE COL. 21-22 Code 55 - Ne sait pas		CODER NOMBRE DE MOIS DEPUIS LA FIN DE LA DERNIÈRE GROSS-ESSE CODE 97-97 mois	CODE: 1- Hôpital/ Médecin 2- Hôpital/ Paraméd. 3- Maison/ Médecin 4- Maison/ Paraméd. 5- Maison/ Sans méd. 6- Maison/ Seule		CODE: 1 Masculin 2 Féminin	CODE: 1 Vivant 2 Décédé	SI ÂGE PLUS D'UN AN INDIQUER ÂGE EFFECTIF SI MOINS D'UN AN CODER : 77- 6-12 mois 88- 1-6 mois 99- > 1 mois		CODE : 77- Garçon 88- Fille avant âge menarque
IBM COL →	3-4	16-17	18-19	20	21-22	23-24	25	26-27	28	29	30-31	32-33	34-35
	05												
	06												
	07												
	08												
	09												
	10												
	11												
	12												
	13												
	14												
	15												
	16												
	17												
	18												
	19												

PARITÉ : TOTAL DES NAISSANCES VIVANTES (CODE "I") COL __________

NBRE D'ENFANTS AU FOYER : TOTAL DES NAISSANCES VIVANTES (CODE "I" COL. 29)

FIGURE 3 EMPLOI DE CASES ET DE FLÈCHES DANS UN QUESTIONNAIRE

FIGURE 4 EXEMPLE DE L'UTILISATION DE MAJUSCULES POUR SIGNALER LES INSTRUCTIONS

19. Pensez-vous que votre dernière grossesse soit survenue plus tôt que vous ne le souhaitiez ? 46

1-Oui 8-Non 9-Pas de réponse

SUITE FICHE IBM 02 APRÈS LES ANTÉCÉDENTS DE GROSSESSE

COMMENCER UNE NOUVELLE FICHE POUR CHAQUE GROSSESSE

---

20. Je vais noter les détails de vos grossesses, une par une. Commençons par votre première grossesse.

ENREGISTRER LES RÉPONSES AUX QUESTIONS 20 A-1 SUR LE TABLEAU DES ANTÉCÉDENTS DE GROSSESSE, EN UTILISANT LES CHIFFRES INDIQUÉS DANS LES INSTRUCTIONS DE CODAGE. NE PAS ÉCRIRE DE MOTS DANS LE TABLEAU SI CE N'EST POUR INSCRIRE LES NOMS DE TOUS LES NOUVEAU-NÉS VIVANTS : POSER DES QUESTIONS SUR CHAQUE GROSSESSE, EN COMMENÇANT PAR LA PREMIÈRE ET EN CONTINUANT JUSQU'À LA PLUS RÉCENTE. ÉCRIRE AU VERSO POUR LES GROSSESSES SUPPLÉMENTAIRES.

---

a. Quel âge aviez-vous lorsque cette grossesse a pris fin ? (INSISTER) INDIQUER L'ÂGE EFFECTIF EN CHIFFRES.

---

b. Cette grossesse a-t-elle débouché sur la naissance d'un enfant vivant, d'un mort-né (mort foetale), sur une naissance multiple ou sur un avortement ?

Depuis combien de semaines étiez-vous enceinte lorsque la grossesse a pris fin ? (INDIQUER LA DURÉE DE GESTATION EN SEMAINES DANS LES COLONNES 21-22)

L'ENQUÊTEUR PEUT QUALIFIER DE "MORT-NÉ" UNE FAUSSE COUCHE SURVENUE APRÈS LE SEPTIÈME MOIS DE GROSSESSE ET DE "AVORTEMENT" UNE FAUSSE COUCHE SURVENUE AVANT LE SEPTIÈME MOIS.

S'IL S'AGIT D'UNE "NAISSANCE MULTIPLE", TRAITER CHAQUE NOUVEAU-NÉ SÉPARÉMENT. (POSER LES QUESTIONS d-1 SUR CHACUN ET NOTER LES RÉPONSES SUR DES LIGNES SEPARÉES DU TABLEAU). LES INFORMATIONS SUR L'ORDRE DES GROSSESSES, L'ÂGE DE LA MÈRE, LA DURÉE DE GESTATION ET L'INTERVALLE ENTRE LES NAISSANCES SERONT LES MÊMES POUR CHAQUE NOUVEAU-NÉ D'UNE NAISSANCE MULTIPLE.

S'IL S'AGIT D'UN "AVORTEMENT", POSER LA QUESTION SUIVANTE : Cet avortement a-t-il été provoqué (par vous-même ou par quelqu'un d'autre) OU a-t-il été spontané (fausse couche) ?

---

c. Combien de mois se sont-ils écoulés depuis la fin de votre dernière grossesse ? DANS LE CAS D'UNE PREMIÈRE GROSSESSE, CALCULER L'INTERVALLE DE TEMPS DEPUIS LE MARIAGE OU LA CONSOMMATION DU MARIAGE (SELON LE CAS).

DANS LE CAS DE GROSSESSES CONSÉCUTIVES, CALCULER L'INTERVALLE EN NOMBRE DE MOIS ÉCOULÉS ENTRE LA FIN DE LA GROSSESSE PRÉCÉDENTE ET LA FIN DE CELLE-CI. INDIQUER LE NOMBRE EFFECTIF DE MOIS COMPRIS DANS L'INTERVALLE

d. Qui s'est occupé de vous et où cette grossesse a-t-elle pris fin ?

HÔPITAL : Y COMPRIS CLINIQUE ET CENTRE DE SOINS

DOMICILE : Y COMPRIS TOUT LIEU AUTRE QUE L'HÔPITAL

CODEUR : INDIQUER LE NUMÉRO D'ORDRE CONSÉCUTIF DES NAISSANCES D'ENFANTS VIVANTS (01, 02, 03, etc.) DANS LES COLONNES 26-27 DU TABLEAU DES ANTÉCÉDENTS DE GROSSESSE.

Appendice 1

QUESTIONNAIRE CARDIOVASCULAIRE DE LA LONDON SCHOOL OF HYGIENE (À L'USAGE D'UN ENQUÊTEUR)

Section A : Douleur pectorale à l'effort

1. Avez-vous déjà ressenti une douleur ou une gêne dans la poitrine ?

   ____ Oui

   ____ Non

   Si "Non", passer à la section C.

   Si "Oui", poser la question suivante. (Si, au cours des questions de la section A, une réponse correspond à une case marquée ; passer à la section B.)

2. Cela se produit-il lorsque vous montez une côte ou marchez vite ?

   ____ Oui

   ____ Non

   ____ Ne marche jamais vite ni ne monte de côtes.

3. Cela se produit-il lorsque vous marchez normalement, sur du plat ?

   ____ Oui

   ____ Non

4. Que faites-vous lorsque cela se produit pendant que vous marchez ?

   ____ S'arrête ou ralentit

   ____ Continue

   Noter "S'arrête ou ralentit" si le sujet continue après prise de nitroglycérol.

5. Si vous vous immobilisez, que se passe-t-il ?

   ____ Soulagement

   ____ Aucun soulagement

6. En combien de temps ?

   ____ 10 minutes maximum

   ____ Plus de 10 minutes

7. Pouvez-vous me montrer l'endroit de la douleur ?

   ____ Sternum (en haut ou au milieu)

   ____ Sternum (en bas)

   ____ Sur le côté avant gauche de la poitrine

____ Au bras gauche

____ Autre

8. Ressentez-vous cela ailleurs ?

____ Oui

____ Non

(Si “Oui”, noter ci-dessus les informations complémentaires)

Section B : Éventualité d'infarctus

9. Avez-vous déjà ressenti une douleur violente en travers de la poitrine, pendant au moins une demi-heure ?

____ Oui

____ Non

Section C : Claudification intermittente

Si une réponse correspond à une case marquée ; aucune autre question n'est nécessaire.

10. Ressentez-vous une douleur dans une jambe lorsque vous marchez ?

____ Oui

____ Non

11. Cette douleur survient-elle parfois lorsque vous restez debout ou assis ?

____ Oui

____ Non

12. À quel endroit de la jambe la ressentez-vous ?

____ La douleur couvre le(s) mollet(s)

____ La douleur ne concerne pas le(s) mollet(s)

S'il ne s'agit pas des mollets, demander : À quel autre endroit ?

13. Cela se produit-il lorsque vous montez une côte ou marchez vite ?

____ Oui

____ Non

____ Ne marche jamais vite ni ne monte de côtes.

14. Cela se produit-il lorsque vous marchez normalement, sur du plat ?

____ Oui

____ Non

15. La douleur disparaît-elle lorsque vous marchez ?

____ Oui

____ Non

16. Que faites-vous lorsque cela se produit pendant que vous marchez ?

____ S'arrête ou ralentit

____ Continue

17. Si vous vous immobilisez, que se passe-t-il ?

____ Soulagement

____ Aucun soulagement

18. En combien de temps ?

____ 10 minutes maximum

____ Plus de 10 minutes

Critères de diagnostic de l'angine de poitrine,
du risque d'infarctus et d'une claudication intermittente

On considère que l'angine de poitrine existe chez les sujets ayant répondu comme suit :

Q.1	: 'Oui'
Q.2 ou 3	: 'Oui'
Q.4	: 'S'arrête ou ralentit'
Q.5	: 'Soulagement'
Q.6	: '10 minutes maximum'
Q.7	: (a) Sternum (en haut, au milieu ou en bas), ou (b) côté antérieur gauche de la poitrine et bras gauche

(Si les instructions d'interrogatoire ont été correctement suivies tout au long du questionnaire, il suffit de vérifier les réponses jusqu'à Q.7.)

L'angine de poitrine peut être classée par degré de gravité :

Q.3	: 'Non' = Degré 1
	'Oui' = Degré 2

On considère qu'un risque d'infarctus existe chez les sujets ayant répondu comme suit :

Q.9	: 'Oui'

On considère que la "claudication intermittente" existe chez les sujets ayant répondu comme suit :

Q.10	:	'Oui'
Q.11	:	'Non'
Q.12	:	'La douleur couvre le mollet'
Q.13 ou 14	:	'Oui'
Q.15	:	'Non'
Q.16	:	'S'arrête ou ralentit'
Q.17	:	'Soulagement'
Q.18	:	'10 minutes maximum'

La claudication intermittente peut être classée par degré de gravité :

Q.14	:	'Non' = Degré 1
		'Oui' = Degré 2

Annexe 2

Méthodes de présentation et d'interprétation des données relatives à la santé Tableaux, graphiques et diagrammes

I. Tableaux

Bien qu'il n'existe pas de règles proprement dites pour la construction des tableaux, certains principes généraux sont acceptés plus ou moins comme règles communes.

A. Les tableaux doivent être le plus simple possible. Deux ou trois petits tableaux valent mieux qu'un seul grand tableau présentant trop de détails ou de variables. En général, trois variables sont un maximum pour que la lecture soit aisée.

B. Les tableaux doivent s'expliquer d'eux-mêmes.

1. Les codes, abréviations ou symboles doivent être expliqués en détail dans une note de bas de page.
2. Chaque ligne et chaque colonne doivent porter des titres clairs et concis.
3. Les unités de mesure spécifiques des données doivent être spécifiées.
4. Le titre doit être clair, concis et exprimera l'essentiel du sujet. Réponses : Quoi ? Quand ? Où ?
5. Le total devra être indiqué.

C. Le titre est généralement séparé du corps du tableau par des lignes ou des espaces. Dans les petits tableaux, les lignes de séparation verticales peuvent être omis.

D. Si les données ne sont pas nouvelles, leur source doit être indiquée en bas de page.

E. Exemples spécifiques

1. Le tableau le plus simple est un tableau de répartition à deux colonnes. La première colonne présente les classes dans lesquelles sont regroupées les données. La seconde indique la répartition dans chaque classe. Le tableau 1 en donne un exemple.

TABLE 1: CLASSIFICATION DES NAISSANCES VIVANTES SUIVANT LE NIVEAU D'INSTRUCTION DU PÈRE TOUS ÉTATS CONFONDUS, 1968

Niveau d'instruction du père	Nombre de naissances vivantes
Diplôme d'études secondaires	50 684
Moins de 12 années scolaires	31 774
TOTAL	82 458

Source: "Vital Statistics of the United States," 1968, Volume 1, p.81

2. Le tableau 1 peut être élargi pour inclure des sous-classifications, telles que le lieu d'accouchement et le personnel accoucheur. Voir le tableau 2.

TABLEAU 2 RÉPARTITION DES NAISSANCE VIVANTES SUIVANT LE NIVEAU D'INSTRUCTION DU PÈRE, LE LIEU D'ACCOUCHEMENT ET LE PERSONNEL ACCOUCHEUR, TOUS ÉTATS CONFONDUS, 1968

Niveau d'instruction du père	NOMBRE D'ACCOUCHEMENTS ASSISTÉ PAR :				Total
	Médecin		Sage-femme	Autres, et non précisé	
	À l'hôpital	Hors hôpital			
Diplôme d'études secondaires	46 606	3 014	910	154	50 684
Moins de 12 années scolaires	14 334	3 094	13 930	416	31 774
Total	60 940	6 108	14 840	570	82 458

Source: 'Vital Statistics of the United States,' 1968, Volume 1, p.81

3. L'élaboration d'un tableau récapitulatif initial permettra d'accélérer et de simplifier la synthèse des données. Dans ce tableau, toutes les données disponibles doivent être entièrement classées. Lorsque les classifications croisées sont complètes, les données correspondant à une même variable ou à une combinaison de variables peuvent être obtenues, sans qu'il soit nécessaire de reprendre les données d'origine.

   À partir du format général du tableau récapitulatif présenté en Tableau 3, nous pouvons déterminer le nombre de CITADINS (A), le nombre de PERSONNES DE SEXE MASCULIN (B) et le nombre de CITADINS DE SEXE MASCULIN DANS UNE TRANCHE D'ÂGE DONNÉE (C), qui ont été admis à l'hôpital, etc.

TABLEAU 3. HOSPITALISATIONS, TOUS HÔPITAUX CONFONDUS, AU COURS DE L'ANNÉE 1968, CLASSÉES PAR ÂGE, LIEU DE RÉSIDENCE ET SEXE

Âge en années	Citadins			Ruraux			Total		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
<1									
1-4									
5-9									
10-14	C								
.									
.									
.									
Total			A				B		

II. Graphiques

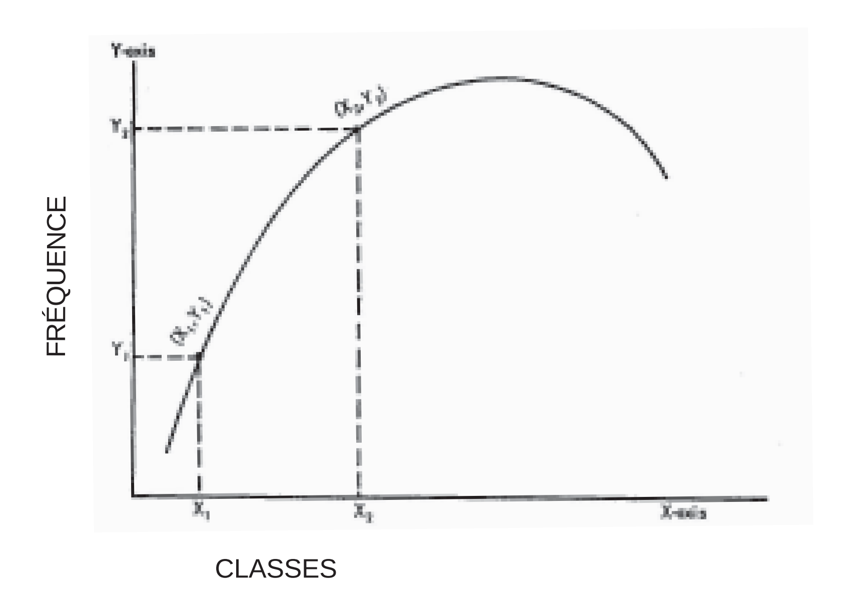
Définition : Un graphique est une méthode d'illustration de données quantitatives utilisant un système de coordonnées (en ce qui nous concerne, généralement abscisse et ordonnée, x et y).

Il existe différents types de graphiques, quelques-uns sont à coordonnées rectangulaires, à coordonnées polaires, d'autres sont de type spécifique (3-D), etc. Nous nous en tiendrons aux graphiques à coordonnées rectangulaires.

A. Concept général

Les graphiques à coordonnées rectangulaires consistent en deux ensembles de lignes, perpendiculaires entre elles. À chaque ensemble de lignes est associée une échelle de mesure permettant de l'identifier. La figure 1 présente la structure générale des graphiques à coordonnées rectangulaires. En général, la variable en abscisse (x) est considérée comme étant la variable indépendante (classe définie) alors que celle en ordonnée (y) est la variable dépendante (fréquence). En d'autres termes, pour dessiner un graphique, nous traçons une variation de "y" par rapport à x.


FIGURE 1: GRAPHIQUE GÉNÉRAL



FRÉQUENCE

CLASSES

B. Principes généraux

Lorsque les graphiques ont été dessinés correctement, ils permettent au lecteur de saisir rapidement la signification globale des données. Quelques-uns des principes les plus importants pour l'élaboration d'un graphique sont donnés ci-dessous :

1. Les graphiques les plus simples sont les plus efficaces. Ne pas utiliser plus de lignes ou de symboles dans un seul graphique que ce que le regard peut facilement capter.
2. Tous les graphiques doivent s'expliquer d'eux-mêmes.
3. Le titre peut être placé au-dessus ou au-dessous du graphique.
4. Lorsqu'un graphique fait apparaître plus d'une variable, chacune doit être clairement identifiée par une légende ou un symbole.
5. Ne pas tracer plus de lignes de coordonnées que ce qui est nécessaire pour guider le regard.
6. Les courbes du graphique proprement dit doivent être plus épaisses que les lignes des coordonnées.
7. Les valeurs de fréquences sont généralement indiquées sur l'échelle des ordonnées et les classes sur l'échelle des abscisses.
8. Sur une échelle arithmétique, les intervalles égaux sur l'échelle doivent représenter des quantités numériques égales.
9. Les intervalles de l'échelle doivent clairement apparaître, de même que l'unité de division de l'échelle.

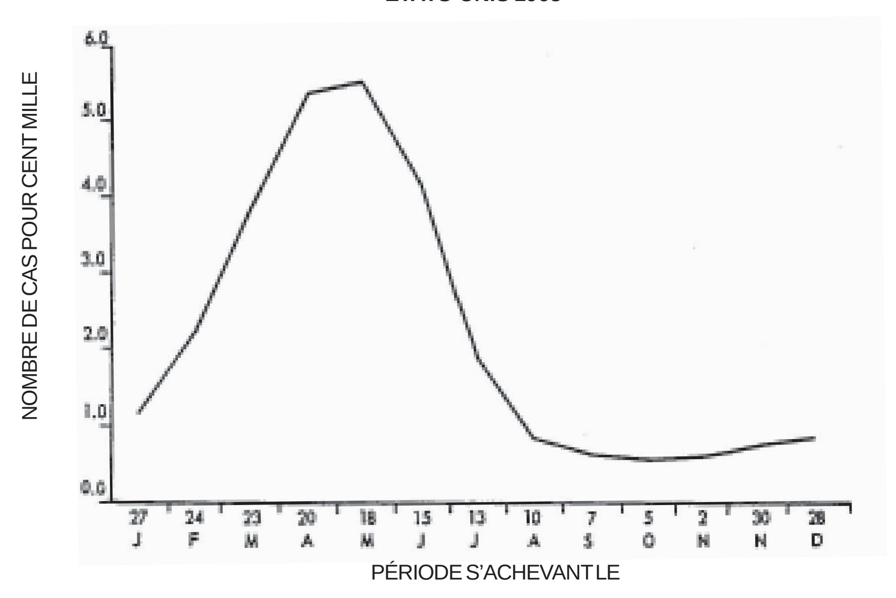
C. Exemples spécifiques

1. Graphiques à échelles linéaires

Dans un graphique à échelles linéaires, une distance égale représente une quantité égale en tous points de l'axe, mais pas nécessairement entre les axes. Il faut choisir très soigneusement d'utiliser des intervalles égaux sur les deux axes ou des intervalles larges sur l'axe des x par rapport à l'axe des y, ou inversement. Les échelles doivent être définies de façon à obtenir un résultat final agréable à regarder. Une rupture d'échelle peut être utilisée avec ce

type de graphique mais dans ce cas, il faudra être vigilant pour éviter toute erreur d'interprétation. La Figure 2 donne un exemple de courbe à échelles linéaires.

FIGURE 2 : CAS DÉCLARÉS DE RUBÉOLE SUR 13 PÉRIODES DE 4 SEMAINES, ÉTATS-UNIS 1968



Source: Rubella Surveillance Unit

2. Graphique à échelles semi-logarithmiques

Dans un graphique à échelles semi-logarithmiques, une coordonnée, généralement l'axe des y, est mesurée en unités logarithmiques, alors que l'autre axe est mesuré en unités arithmétiques. Cela est utile dans la mesure où, lorsque l'on étudie une série de données sur une période donnée, on s'intéresse souvent à la variation relative (ou taux) plutôt qu'à la variation absolue (quantité effective). Les graphiques semi-logarithmiques présentent les avantages suivants:

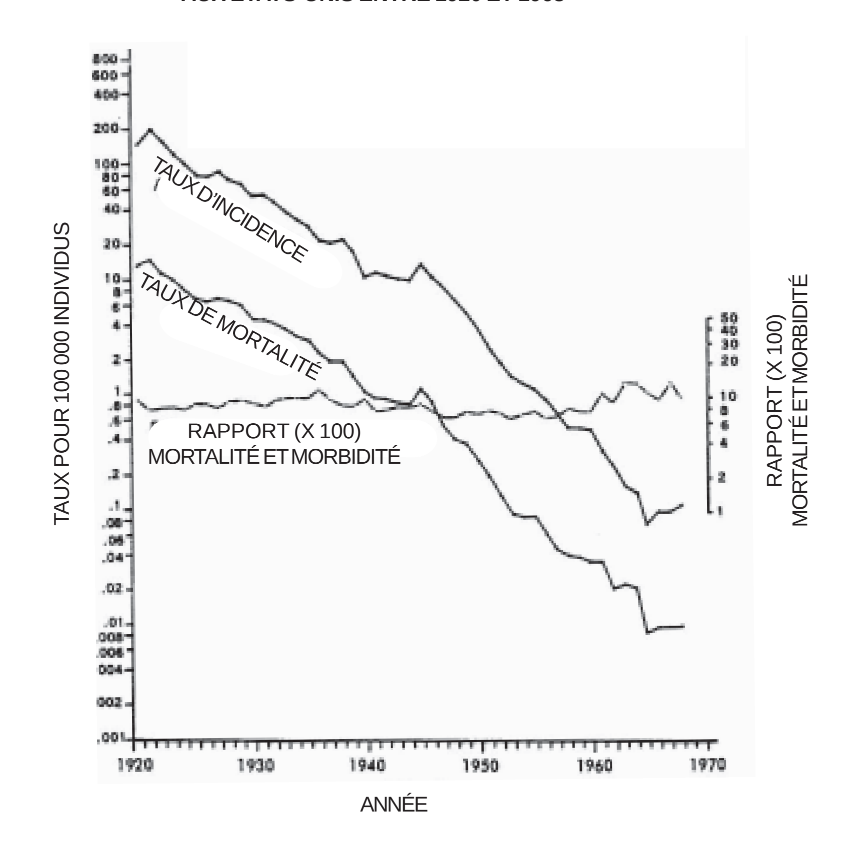
a) une ligne droite indique un taux de variation constant.

b) l'inclinaison de la ligne indique le taux de variation

c) deux ou plus de deux lignes suivant des tracés parallèles indiquent des taux identiques de variation.

Ce type de courbe est illustré par la Figure 3.

FIGURE 3 TAUX D'INCIDENCE, TAUX DE MORTALITÉ, ET RAPPORT MORTALITÉ/MORBIDITÉ EN POURCENTAGE DES CAS DE DIPHTÉRIE DÉCLARÉS ANNUELLEMENT AUX ÉTATS-UNIS ENTRE 1920 ET 1968

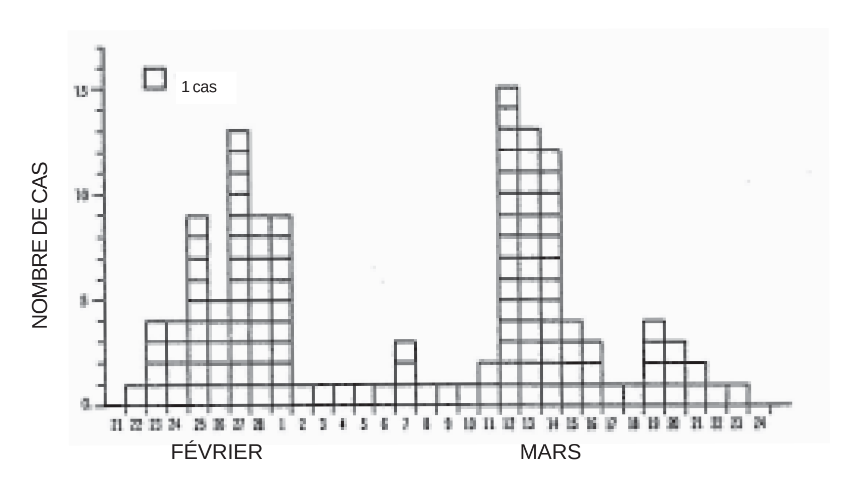


Source: Diphtheria Surveillance Unit

3. Histogramme

Un histogramme est un graphique utilisé uniquement pour présenter une répartition par fréquences de données quantitatives. Un histogramme ne comporte aucun espace entre les cellules (souvent appelées cases cochées). Ne pas confondre ce type de graphique avec un diagramme à barres qui, lui, comporte des espaces entre les cellules. Ne pas utiliser de rupture d'échelle dans un histogramme car l'aire se trouvant sous la courbe représente une quantité de données. Du fait de cette caractéristique, le type d'histogramme le plus facile à réaliser sera celui à divisions d'échelles égales, comme illustré à la Figure 4.

FIGURE 4 CAS DE MALADIES ÉRUPTIVES ENREGISTRÉS EN ÉCOLE ÉLÉMENTAIRE, PAR JOUR, DANS UNE VILLE-TYPE, ENTRE LE 22 FÉVRIER ET LE 23 MARS 1970



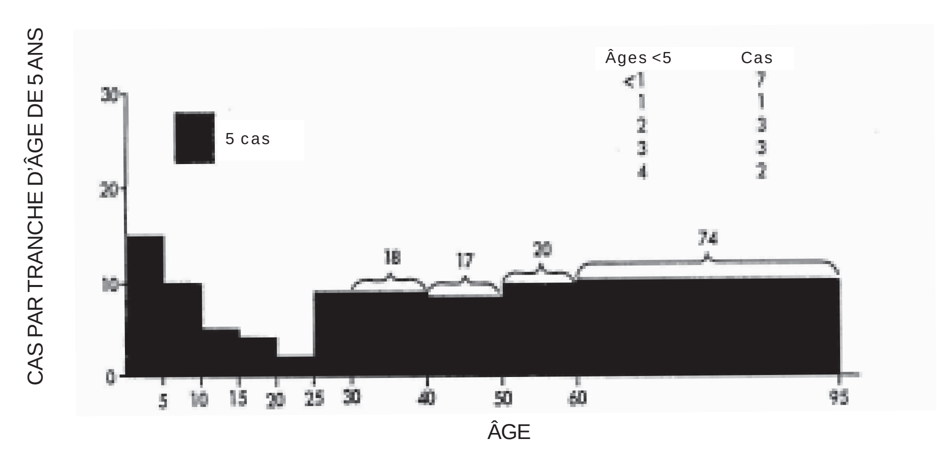
À titre d'illustration, sur la Figure 4, l'aire située sous la courbe est découpée en unités de maladie. Ordinairement, seule la ligne représentant la hauteur de chaque colonne est tracée.

Pour que l'aire de chaque rectangle dans l'histogramme représente un nombre spécifié de cas, la hauteur représente le nombre de cases (fréquence) par classe (dans la Figure 4, par jour) et la largeur, l'étendue des classes (dans la Figure 4, intervalle de temps en nombre de jours). En conséquence, le produit de la hauteur par la largeur sera égal au nombre de cas dans une journée, et ce même produit sera égal à l'aire d'un rectangle.

Un histogramme dont les intervalles sont inégaux demande une plus grande réflexion pour sa construction du fait du concept de représentation de l'aire totale. La Figure 5 a été choisie pour illustrer ce cas.

En général, on ne devrait faire apparaître qu'un seul ensemble de données sur un histogramme. Cependant, dans le domaine de la santé publique, il est assez courant de présenter une répartition cas mortels/total des cas, hommes/femmes, etc. sous forme d'histogramme.

FIGURE 5 CAS DE TÉTANOS PAR TRANCHES D'ÂGE DE 5 ANS SIGNALÉS AUX ÉTATS-UNIS, 1968

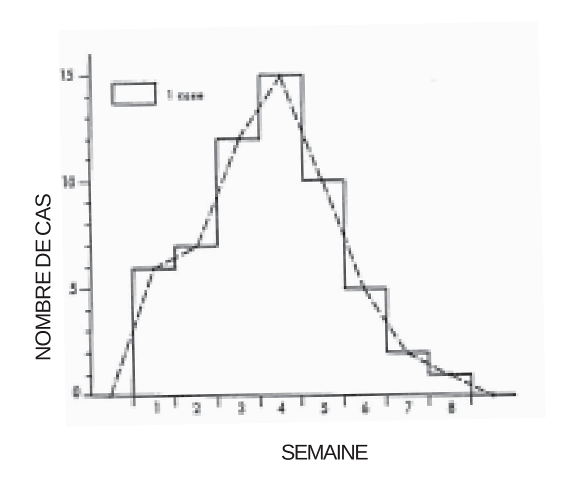


Source: MMWR Annual Supplement, 1968

4. Polygone des fréquences

Pour présenter la distribution des fréquences de plusieurs ensembles de données, il faut avoir recours à un polygone des fréquences. Un polygone des fréquences se construit à partir d'un histogramme en joignant le point médian des intervalles de classe par une droite, comme illustré sur la figure 6.

FIGURE 6 : NOMBRE DE CAS DE MALADIE GRIPPALE PAR SEMAINE VILLE-TYPE, 1970



Comme un polygone des fréquences se construit à partir d'un histogramme, les mêmes règles s'appliquent à l'aire située sous la courbe, les intervalles de classe étant égaux ou inégaux. Il est donc nécessaire d'illustrer la manière par laquelle ce concept est maintenu. Le polygone des fréquences doit être "fermé" de façon à mettre l'aire en évidence. Cette "fermeture" est obtenue en joignant le premier et le dernier points à la base du graphique. Dans le polygone des fréquences, l'aire doit être approximativement égale à celle qui serait apparue dans l'histogramme. La Figure 7 illustre la bonne méthode de fermeture du polygone des fréquences. La Figure 8 illustre la mauvaise méthode.

FIGURE 7: BONNE MÉTHODE DE FERMETURE DU POLYGONE DES FRÉQUENCES

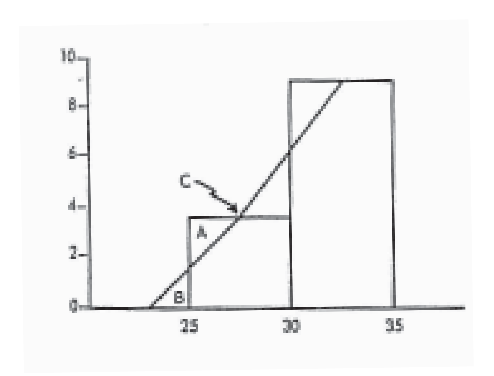
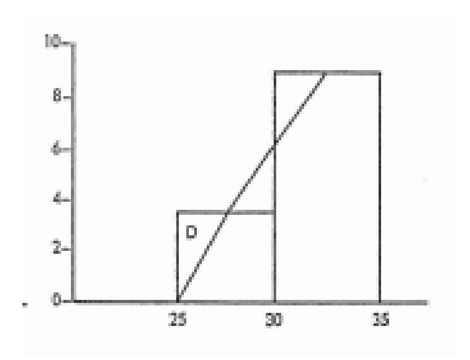


FIGURE 8: MAUVAISE MÉTHODE DE FERMETURE DU POLYGONE DES FRÉQUENCES

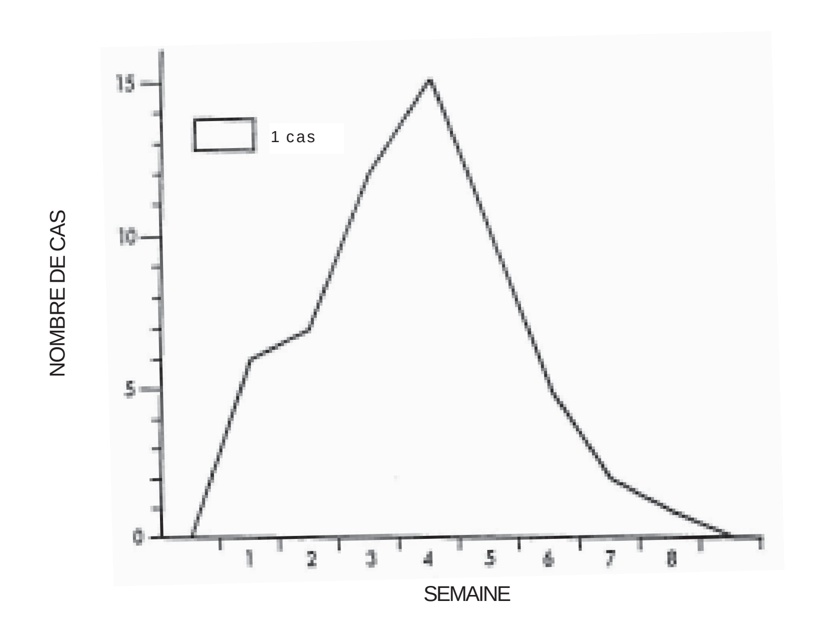


Dans la Figure 7, l'aire désignée par la lettre A ferait partie de l'histogramme si les données étaient tracées suivant cette méthode. Pour compenser le fait que cette aire est exclue du polygone, le point C est relié à la ligne de base de telle façon que l'aire désignée par la lettre B soit approximativement égale à l'aire A.

La Figure 8 illustre la mauvaise méthode de fermeture d'un polygone des fréquences ; en effet, l'aire totale désignée par la lettre C se trouve exclue et aucune compensation n'est prévue.

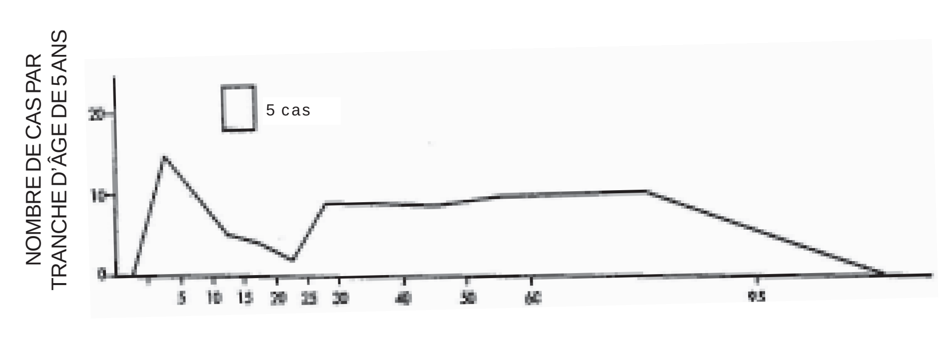
La Figure 9 présente un polygone des fréquences comportant des intervalles de classe égaux. Par ailleurs, la Figure 10 présente un polygone des fréquences comportant des intervalles de classe inégaux.

FIGURE 9: NOMBRE DE CAS DE MALADIES DE TYPE GRIPPAL PAR SEMAINE VILLE-TYPE, 1970



Source: MMWR Annual Supplement, 1968

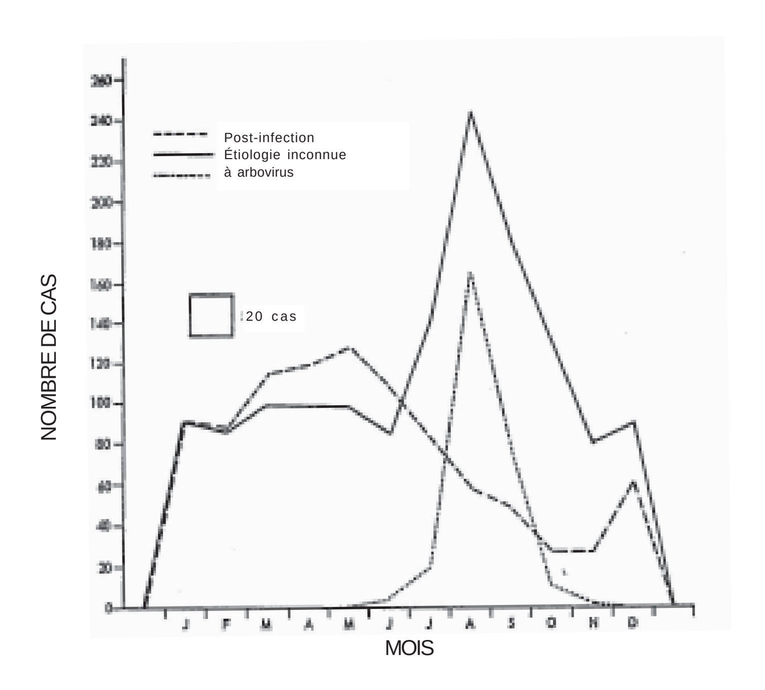
FIGURE 10: NOMBRE DE CAS DE TÉTANOS PAR TRANCHE D'ÂGE DE CINQ ANS SIGNALÉS AUX ÉTATS UNIS, 1968



Source: MMWR Annual Supplement, 1968

La figure 11 illustre un polygone des fréquences montrant trois ensembles de données.

FIGURE 11 CAS D'ENCÉPHALITE SIGNALÉS PAR MOIS RÉPARTITION ÉTIOLOGIQUE, ÉTATS-UNIS, 1965

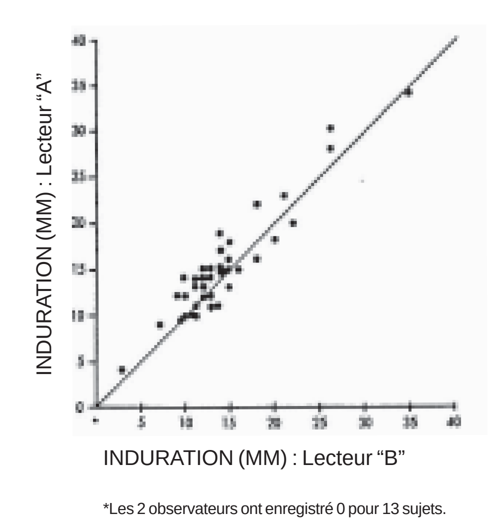


Source: 1965 Encephalitis Surveillance Report

5. Diagramme à nuage de points

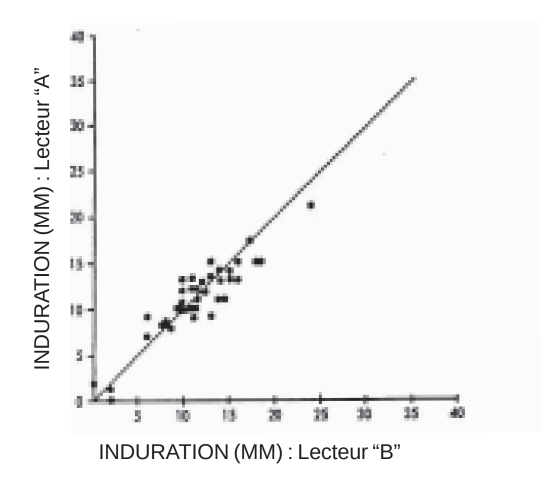
Ce diagramme de points est un type particulier de graphique permettant de mettre en évidence les relations ou les associations entre deux variables. Dans ce type de diagramme, des séries de données associées par paires sont représentées par des points sur le même graphique. Le tracé qui en résulte met en évidence une éventuelle relation. S'il a tendance à suivre une ligne droite, alors la relation est de nature linéaire. Dans le cas contraire, la relation est curvilinéaire. Si les points tracés sont dispersés, cela permet d'en déduire qu'il n'existe probablement aucune relation. La Figure 12 présente des diagrammes à nuage de points.

FIGURE 12 : TESTS CUTANÉS D'HISTOPLASMINE
COMPARAISON DES OBSERVATIONS FAITES PAR 2 LECTEURS SUR 51 SUJETS
GREENWOOD, CAROLINE DU SUD, 1963



INDURATION (MM) : Lecteur "B"

*Les 2 observateurs ont enregistré 0 pour 13 sujets.



INDURATION (MM) : Lecteur "B"

*Les 2 observateurs ont enregistré 0 pour 13 sujets.

Source: Millar, J.D., et al: American Review of Respiratory Disease, Vol. 100, 1969

III. Diagrammes

Définition : Les diagrammes sont des modes de présentation symbolique de données statistiques n'utilisant qu'une seule coordonnée.

Il existe de nombreux types différents de diagrammes. Certains utilisent des notions de longueur, de proportion, ou des coordonnées géographiques. Nous présenterons dans ce chapitre quelques diagrammes spécifiques.

A. Diagrammes utilisant des notions de longueur

Les deux principaux diagrammes de cette catégorie sont les diagrammes à barres et les pictogrammes.

1. Le diagramme à barres

Le diagramme à barres comporte des cellules, toutes ayant la même largeur de colonne (à la différence de l'histogramme). Les colonnes sont également séparées par des espaces (là encore, à la différence de l'histogramme). Ce type de diagramme est idéal pour présenter des données comparatives. Les barres peuvent être

horizontales ou verticales (comme illustré dans les figures 13 et 14). Il est préférable de disposer ces barres dans l'ordre ascendant ou descendant, afin d'en faciliter la lecture. Ne jamais pratiquer de rupture d'échelle dans un diagramme à barres, il en résulterait des erreurs d'interprétation. Les colonnes peuvent être ombrées, hachurées ou colorées pour faire ressortir les différences entre les barres. Les indications seront placées à la base des barres et non au milieu du diagramme, pour éviter toute confusion inutile dans un graphique dont la qualité première est la simplicité. Dans le cas de comparaisons, l'espace entre les barres d'un même groupe est facultatif ; par contre, il est obligatoire entre les différents groupes de barres.

FIGURE 13 COMPARAISON ENTRE LE POURCENTAGE DES TRANCHES D'ÂGE DANS UN ÉCHANTILLON DE POPULATION ET LE POURCENTAGE DES TRANCHES D'ÂGE DANS UN RECENSEMENT DE POPULATION, ENQUÊTE SUR LA VACCINATION, VILLE-TYPE, 1970

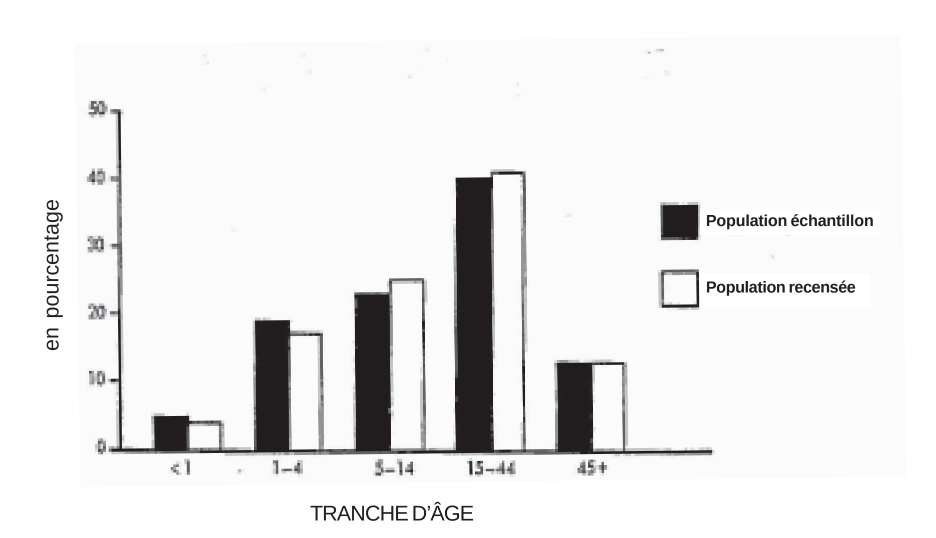
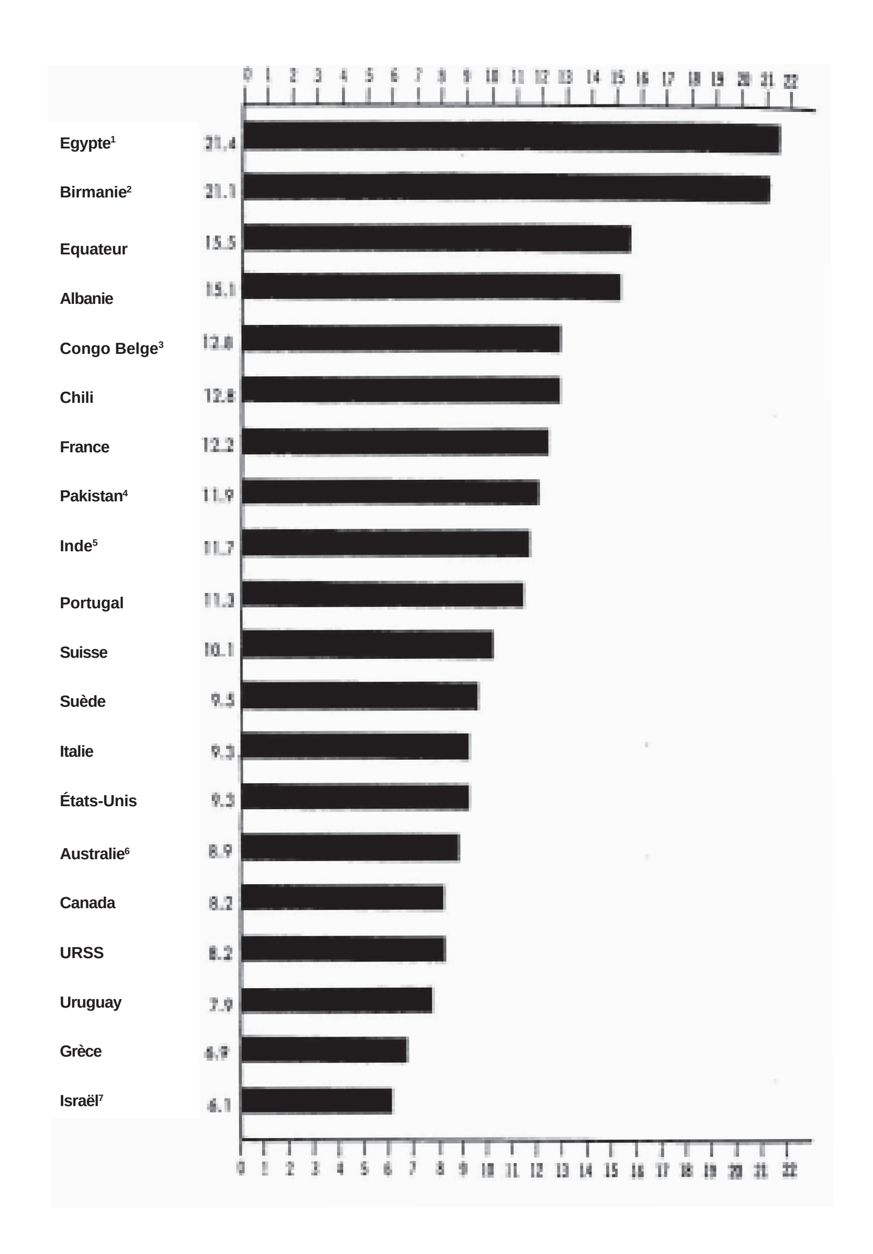




FIGURE 14 : TAUX BRUT DE MORTALITÉ DANS 20 PAYS, 1955
(exprimés en nombre de décès pour 1000 habitants)



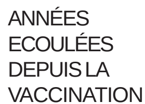
(1) 1954, Département de la Santé ; (2) 61 villes seulement ; (3) population indigène ; (4) 1951, Déclarations d'État Civil, à l'exception des nouveau-nés vivants décédés avant la déclaration de leur naissance ; (5) Déclarations d'État Civil, à l'exception de Bihar, Madhya Pradesh et Orissa ; (6) À l'exception des aborigènes de pure race ; (7) À l'exception de la population bédouine du Néguev.

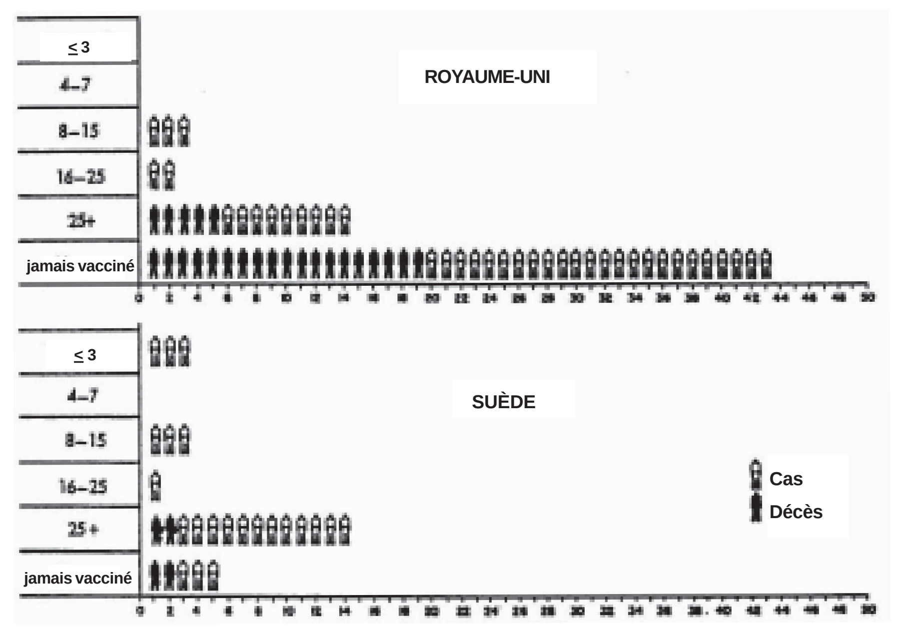
Source: Swaroop, S. Introduction to health statistics. E & S. Livingstone Ltd., London, 1960.

2. Le Pictogramme

Le pictogramme est une variante du diagramme à barres ; les données sont présentées par une série de petits symboles représentatifs. Les chiffres sont généralement placés horizontalement, mais peuvent l'être verticalement. Chaque symbole peut représenter une personne ou une unité particulière. En règle générale, un symbole représentera un nombre fixe de personnes ou d'unités. Le nombre d'éléments est déterminé par la variable faisant l'objet du graphique. Cette variable à son tour détermine la longueur de la barre. La Figure 15 en donne une illustration, chaque symbole représentant une seule personne.

FIGURE 15 : ÉTAT DE VACCINATION DES CAS DE VARIOLE ROYAUME-UNI - 1962, ET SUÈDE - 1963





NOMBRE DE CAS

Source: SEP, NCDC

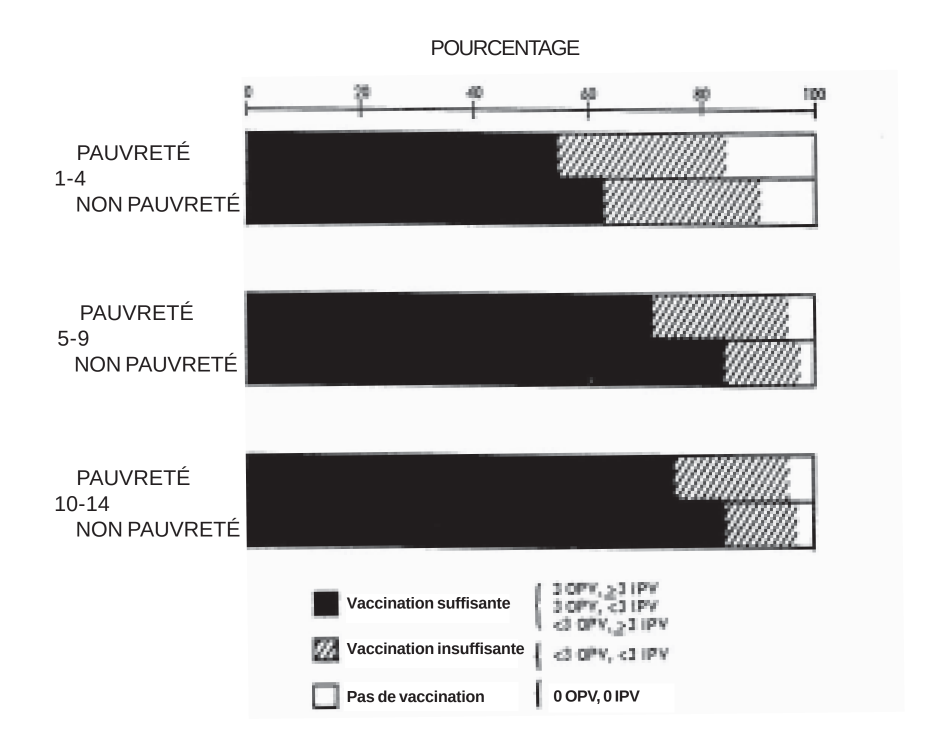
B. Diagrammes représentant des proportions

Les deux principaux diagrammes de cette catégorie sont les diagrammes à barres segmentées et les camemberts.

(1) Le diagramme à barres segmentées

Le diagramme à barres segmentées est un diagramme dans lequel les barres sont divisées en portions qui sont soit colorées, soit ombrées, pour faire ressortir les classes. Un exemple de diagramme à barres segmentées est donné ci-dessous, à la Figure 16.

FIGURE 16: VACCINATION CONTRE LA POLIOMYÉLITE DANS LES GRANDES VILLES (≥ 250 000 HAB.) PAR TRANCHE D'ÂGE ET SITUATION FINANCIÈRE ÉTATS-UNIS, 1969

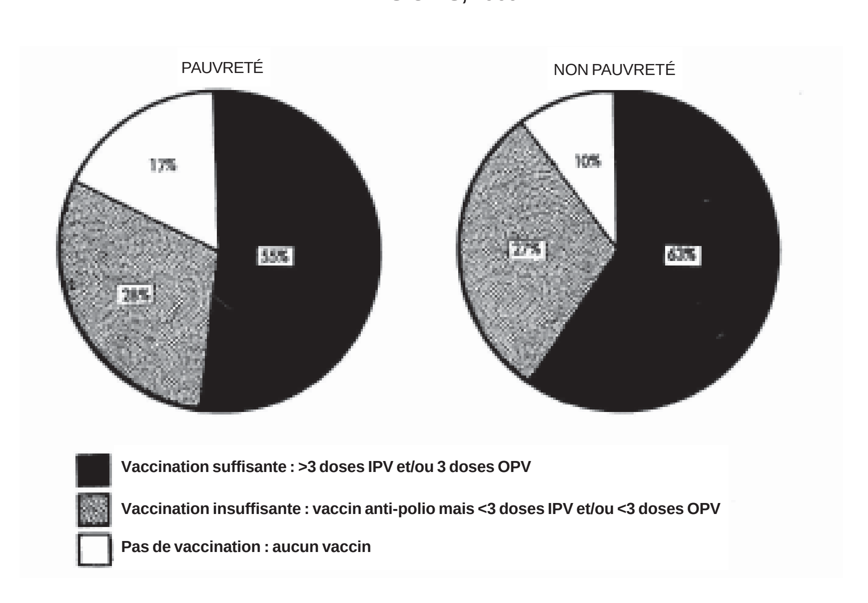


Source: 1969 U.S. Immunization Survey

(2) Le camembert

Les camemberts utilisent les portions de cercle pour illustrer une comparaison. Ils sont parfois appelés diagrammes à secteurs. Ce type de diagramme est la meilleure façon d'illustrer la division d'un tout en segments. Par convention, le point de départ est la position de 12 heures. Les segments sont présentés dans l'ordre d'importance, le plus grand en premier, puis les autres dans le sens horaire. Pour convertir un pourcentage en degrés, multiplier le pourcentage par 3,6 puisque 360°/100 % = 3,6°. La Figure 17 donne un exemple de camemberts.

FIGURE 17 : VACCINATION CONTRE LA POLIOMYÉLITE CHEZ LES ENFANTS DE 1 À 4 ANS DANS LES GRANDES VILLES (≥ 250 000 HABITANTS) SELON LA SITUATION FINANCIÈRE ÉTATS-UNIS, 1969



Source : 1969 U.S. Immunization Survey

C. Diagrammes à coordonnées géographiques

Les diagrammes à coordonnées géographiques donnent une représentation géographique à partir de cartes. Il est très facile de représenter les épidémies sur une carte pour en visualiser l'étendue géographique. Des pourcentages indiquant les niveaux de vaccination, par exemple, peuvent également être représentés de cette façon. La Figure 18 donne une illustration d'un diagramme à coordonnées géographiques.

FIGURE 18: COMPTES DÉCLARANT UN OU PLUSIEURS CAS DE RAGE ANIMALE ÉTATS-UNIS, 1968



• COMPTES DÉCLARANT UN OU PLUSIEURS CAS DE RAGE ANIMALE

Source: MMWR Annual Supplement, 1968.

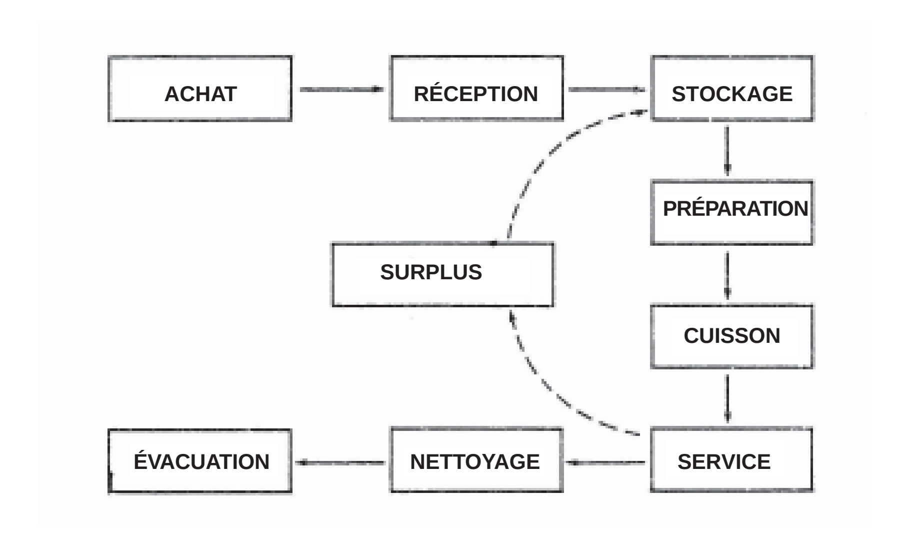
D. Diagrammes spéciaux

En plus des diagrammes basés sur des notions de longueur, de proportion ou sur des coordonnées géographiques, il existe d'autres méthodes visuelles de présenter des données, telles que les diagrammes de circulation, les organigrammes, les tableaux du personnel et les tableaux de fonctions.

1. Diagrammes de circulation

Parmi les exemples de diagrammes de circulation citons la description des flux dans une usine de traitement des eaux usées, ou dans une usine de traitement d'eau potable. Le circuit suivi par les aliments dans un restaurant peut être présenté visuellement par un diagramme, comme le montre la Figure 19.

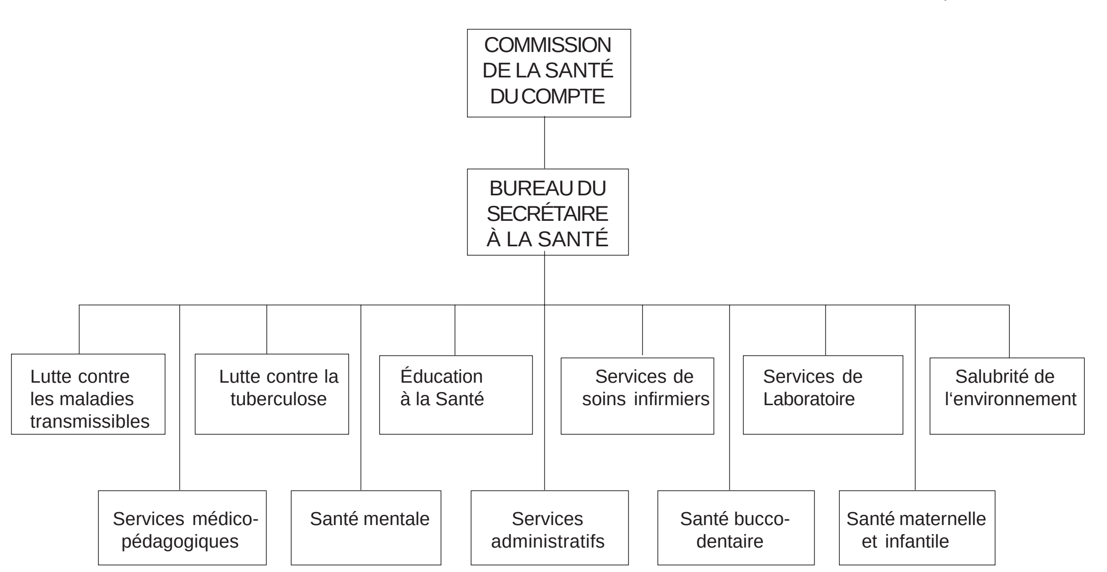
FIGURE 19 : CIRCUIT DES ALIMENTS DANS LE RESTAURANT DE JOE, VILLE-TYPE, 1970



2. Organigramme

Il y a parfois confusion entre les organigrammes et les tableaux du personnel et de fonctions. Les organigrammes doivent présenter le nom du bureau, de la division ou de la section, et non pas les personnes ou leur fonction. La Figure 20 présente un exemple d'organigramme.

FIGURE 20: ORGANIGRAMME DU DÉPARTEMENT DE LA SANTÉ DE TILLER COUNTY, 1968



IV. Suggestions pour l'élaboration et l'utilisation de tableaux, graphiques et diagrammes

En conclusion, il serait bien de revoir et de souligner ce dont nous avons discuté précédemment.

A. Choisir l'outil le plus efficace compte tenu des données et du but recherché

Certaines méthodes de présentation nécessitent des données plus complètes que d'autres ; d'autres nécessitent des données configurées de façon spécifique. À partir de ces contraintes, définissez quel message précis vous souhaitez communiquer puis choisissez la méthode : courbes linéaires continues si vous voulez comparer des tendances ; diagrammes à barres pour présenter clairement une

comparaison entre des quantités distinctes en nombre limité ; diagrammes à secteurs dont l'avantage est de comparer les parties et la totalité ; diagrammes à nuages de points, excellents pour montrer une tendance.

B. Ne présentez qu'une idée à la fois

Votre présentation ne devra avoir qu'un seul but ou une seule idée ; limitez le volume de données et n'utilisez qu'un seul type de données à chaque présentation. Différents points de vue sur les informations (sauf s'il s'agit d'une comparaison) nécessitent des présentations séparées. En conséquence, traitez un grand volume d'informations ou plusieurs types d'informations.

C. Imprimez en noir et blanc ce que vous devez reproduire

Peu de photocopieurs peuvent reproduire en couleur et toutes les photocopies couleur sont chères. Les couleurs peuvent très bien être remplacées : par des surfaces hachurées ou pointillées pour les aires; pour les courbes, par des repères, des pointillés ou des tirets (de différentes longueurs sur les différentes courbes) ou par une combinaison de ces différentes solutions.

D. Utilisez les indications appropriées et bien placées

Les titres doivent définir le "quoi, où et quand" permettant d'identifier totalement les données présentées. Toutes les autres indications doivent être tout aussi claires, complètes et faciles à comprendre, et comme le titre, elles doivent être disposées à l'extérieur du cadre du diagramme. Seules les légendes et les symboles peuvent être disposées dans la zone de traçage d'un graphique ou d'un diagramme (en les plaçant dans "une case" distincte qui les isole des données).

E. Citez vos sources

Il est essentiel de préciser où ou comment (ou les deux) les données ont été obtenues. Sans une totale divulgation de vos sources, il est difficile, pour ne pas dire impossible, aux membres de votre auditoire d'effectuer une vérification ou d'approfondir votre analyse. En outre, pouvoir accéder à la source de l'information peut se révéler aussi utile aux auditeurs que les extraits présentés ou les conclusions que vous en tirez.

F. Soyez vigilants dans vos conclusions

En particulier, vos conclusions doivent refléter la totalité des informations dont vous avez extrait vos données. Ne présentez que des conclusions pouvant être étayées par les données que vous présentez. Mais ne perdez pas de vue que les tableaux, graphiques et diagrammes mettent en lumière des généralités - au détriment, bien entendu, des détails. Compensez ce déséquilibre à la fois dans la présentation et dans le commentaire. Présentez dans une note de bas de page, de façon bien visible, les détails importants qui se trouvent occultés. Evitez toute conclusion qui ne tiendrait pas compte de ce déséquilibre.

Références et pour en savoir plus

Ipsen, J. and Feigl, P. *Bancrofft's Introduction to Biostatistics*. Harper and Row, New York, N.Y. 1970

Swaroop, S. *Introduction to health statistics.* E& S Livingstome Ltd., Edinburgh and London, 1960.

Schor, S.S. *Fundamentals of Biostatistics.* G.P. Putnam's Sons, New York, N.Y., 1968.

Annexe 3

Organisation d'un atelier sur la méthodologie de la recherche dans le domaine de la santé

Historique

En avril 1979, lors de sa Quatrième Session, le Comité consultatif de la Recherche en Santé du Pacifique occidental (CCRSPO) a formulé une recommandation au Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental , portant sur l'organisation dans ses États Membres, d'ateliers consacrés à la conception et l'élaboration d'un projet de recherche et à la méthodologie de la recherche, et orientés plus particulièrement en vue de la préparation de propositions de subventions de recherche. En conséquence, quatorze ateliers nationaux ont eu lieu entre 1981 et 1991 avec la collaboration des instances nationales : quatre en Chine ; deux dans chacun des pays Malaisie, Papouasie-Nouvelle-Guinée et les Philippines ; un dans chacun des pays Brunei Darussalam, Fidji, République de Corée et Viet Nam.

Auparavant, beaucoup de personnes avaient fait part de leur scepticisme quant à la faisabilité d'enseigner la recherche par une formation de courte durée, telle que dans des ateliers nationaux organisés par l'OMS. Ces critiques sont tout à fait justifiées, puisque la recherche exige un haut niveau de motivation personnelle, des connaissances et des compétences étendues, de même qu'un esprit créatif. Ce sont là des qualités que l'on ne peut guère s'attendre à acquérir par l'assimilation de leçons sur une courte durée. Néanmoins, il y a des personnes qui osent penser que de jeunes scientifiques et des membres des professions médicales peuvent tirer profit d'une telle formation axée sur les techniques d'élaboration d'un projet de

recherche. Si cette formation permet de comprendre les étapes essentielles dans l'élaboration d'un projet de recherche et de s'y référer dans ses activités de recherche, elle peut apporter beaucoup.

De nombreux pays en développement sont conscients de leurs besoins en matière de recherche et s'efforcent d'améliorer leurs capacités en recherche. Il est peu probable, toutefois, que beaucoup de ces pays soient en mesure d'acquérir au cours des 15 prochaines années les épidémiologistes et les statisticiens diplômés d'origine nationale, en nombre suffisant pour répondre aux besoins de tous les programmes de recherche qui nécessitent leur expertise. Il faut aussi garder à l'esprit que l'amélioration des capacités en matière de recherche fait partie intégrante de notre effort pour atteindre l'objectif de "la santé pour tous d'ici l'an 2000".

Alors, que peut faire le décideur ? Une démarche est d'organiser des formations de courte durée sur la méthodologie de la recherche et, en parallèle, d'augmenter le nombre de spécialistes de la recherche qui reçoivent une formation universitaire sur plusieurs années. L'OMS est en faveur de cette démarche et au cours de la décennie plus de 50 cours de formation de courte durée ont bénéficié du soutien de ses bureaux régionaux, en premier du Bureau régional de l'Asie du Sud-Est, suivi par le Bureau régional du Pacifique occidental. Ces deux régions ont mis en place des structures d'organisation perfectionnées dans le domaine de la planification et de la mise en oeuvre de programmes de recherche.

Objectifs

L'objectif principal de ces cours de formation et de fournir aux participants une approche systématique de la conduite d'un projet de recherche, dans l'espoir que cet acquit sera diffusé largement dans le milieu de la recherche par leur intermédiaire, et en même temps que les participants transmettront aux jeunes chercheurs et aux stagiaires les connaissances et les techniques apprises pendant l'atelier. Les participants doivent pouvoir organiser des sessions de formation sur la méthodologie de la recherche dans leurs propres institutions afin de transmettre les principes de la recherche scientifique que doit suivre scrupuleusement un chercheur pour trouver les réponses pertinentes à un problème de recherche, en toute objectivité et sans biais.

À l'issue de la formation, les participants doivent être en mesure de :

- comprendre et apprécier à sa juste valeur la méthode scientifique, telle qu'elle s'applique à la recherche nécessaire à la bonne pratique clinique, à la prévention et à la lutte contre les maladies, et à la prestation des soins ;
- faire l'énoncé précis d'un problème de recherche et des objectifs de l'étude de recherche consacrée à ce problème ;
- évaluer l'intérêt d'un problème de recherche pour l'amélioration de la santé au niveau local ou national ;
- formuler les hypothèses pertinentes susceptibles d'être testées par des méthodes scientifiques pour produire des résultats valides et utiles ;
- élaborer une proposition de recherche par le choix et la mise en oeuvre d'un plan et d'une méthodologie de recherche appropriés ;
- réaliser le programme de recherche ;
- interpréter correctement et présenter clairement les résultats aux collègues scientifiques et chercheurs, aux décideurs, aux administrateurs et au public ;
- former les jeunes scientifiques aux principes et aux techniques ci-dessus.

Le cadre de la méthodologie de la recherche, dont les participants auront assimilé l'enseignement, est schématisé dans le tableau 1.

Concept du travail

Le concept du travail de l'atelier est de fournir un cadre très général des techniques d'élaboration d'un projet de recherche et de la méthodologie de la recherche, applicables à la recherche biomédicale et aux études relatives aux systèmes sanitaires. En principe, un sujet est présenté par une conférence plénière qui traite des concepts et des règles, et est suivi d'une session pratique d'atelier et/ou des présentations des participants.

Durée de l'atelier

L'atelier se déroule sur deux semaines.

Contenu de l'atelier

1. Introduction à la recherche :

a. Politique de recherche de l'OMS et coordination de la recherche nationale ;

b. Introduction à la recherche et aux méthodes scientifiques: définition, catégories de la recherche, fondations scientifiques en matière de recherche, plan d'étude, planification et gestion de la recherche ;

c. Concept de la recherche relative aux systèmes sanitaires.

TABLEAU 1 CADRE DE LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Recherche et méthodes scientifiques	• définition, rôle et objet de la recherche • principes scientifiques • inférences et hypothèses • preuve scientifique et probabilité
Plan d'étude Enquêtes Études analytiques Essais Expériences	• population étudiée • échantillonnage • sélection des témoins • élimination du biais • maîtrise des facteurs de confusion
Élaboration de la proposition de recherche	• définition du problème • formulation des questions • énoncé des objectifs • choix du plan d'étude • planification du programme
Exécution de l'étude	• recueil de données • dépouillement des données • traitement des données • analyse des données • interprétation des résultats
Présentation des résultats	• publication scientifique • présentation en réunions • présentation aux administrateurs et décideurs • présentation au public

2. ***Un plan de recherche-type et sa pertinence pour l'élaboration de propositions de recherche utilisant le modèle de l'OMS :***

   a. plan d'étude
      - choix et formulation des problèmes de recherche;
      - évaluation des informations existantes ;
      - énoncé des objectifs et des hypothèses de recherche
      - plan et méthodologie de recherche pour les tests d'hypothèses.

   b. exécution de l'étude :
      - recueil de données
      - dépouillement et analyse des données
      - interprétation et conclusions ;
      - rapport final (présentation) et publication.

3. ***Choix du plan d'étude et des stratégies de recherche appropriés :***

   a. stratégies descriptives ;
   b. stratégies analytiques (causales) : études de cohortes, enquêtes cas-témoins ;
   c. stratégies expérimentales : essais cliniques et études d'intervention.

4. ***Outils biostatistiques***

   a. statistique fondamentale ;
   b. échantillonnage et taille d'échantillon ;
   c. test de signification ; test d'hypothèse en statistique ;
   d. techniques relatives aux tables de mortalité.

5. ***Exercices pratiques et préparation des propositions :***

   a. modèle WPRO pour les propositions de recherche ;
   b. formulation de propositions (travail de groupe).

6. Autres éléments à prendre en compte :

a. biais et facteurs de confusion ;

b. éthique dans la recherche biomédicale ;

c. gestion de données et informatique (visite).

Les figures 1 et 2 présentent un organigramme des activités d'un atelier sur la méthodologie de la recherche dans le domaine de la santé et un exemple d'emploi du temps.

Participants

Le nombre de participants devrait être de l'ordre de 25. Ces personnes doivent tenir des postes de responsabilité en qualité de :

1 Enseignant d'une école de médecine, ou

2 Médecin chef concerné par l'amélioration des compétences en matière de recherche, ou

3 Chercheur scientifique dont l'activité principale se déroule dans le domaine de la santé.

Corps enseignant

Le corps enseignant sera composé d'experts dans les différentes disciplines concernées par la méthodologie de la recherche en matière de santé.

Proposition de module de formation

Il n'existe pas de modèle imposé qui permet de rassembler les matières d'une formation de courte durée de façon à garantir que les objectifs de la formation seront atteints et que les principes d'une bonne pédagogie seront respectés. Le module qui est proposé ci-après ne fait qu'indiquer des matières à envisager. On peut ajouter à celles-ci, ou les réduire, le cas échéant, en fonction des objectifs de la formation, de la durée de celle-ci, et de l'expérience des participants. De même, il n'existe pas de modèle imposé pour l'organisation des cours par sessions journalières. Ceci relève plutôt du style d'enseignement, du bon sens, et des moyens logistiques.

Le module comporte trois parties principales : des sessions consacrées à la méthodologie, des sessions de travaux pratiques et d'exercices, et des sessions sur des sujets d'étude spécifiques aux besoins d'un atelier donné.

1. La partie Méthodologie

a. Conception et élaboration d'une recherche

La composante essentielle de la partie méthodologie est la conception et l'élaboration d'une recherche, illustrée schématiquement dans la figure 3. Les quatre premières étapes constituent la proposition de recherche, et les quatre étapes suivantes représentent la conduite de l'étude, l'analyse et l'interprétation des données et la préparation des rapports d'activités et des rapports scientifiques. Chacune de ces étapes doit être approfondie. Les quatre premières étapes doivent être détaillées, et en particulier l'étape 4. Dans les sessions consacrées à décrire l'élaboration d'une recherche, les éléments spécifiques de l'étape 4 (plans de recherche) et de l'étape 7 (analyse des données) seront traités dans les grandes lignes pour que l'on sache de quoi il s'agit, mais on n'entrera dans le détail de ces éléments que lors des sessions sur l'épidémiologie, la statistique ou les sciences sociales.

Si l'horaire le permet, on peut illustrer la conception et l'élaboration d'une recherche par des exemples tirés de la littérature relative au domaine d'intérêt des participants.

b. Concepts et méthodes épidémiologiques

L'enseignement dans ces domaines doit être adapté et se rapporter à l'élaboration d'une recherche, en tenant compte des objectifs de la formation, de la durée de celle-ci et de l'expérience des participants. Il faut garder à l'esprit qu'il ne s'agit pas d'une formation en épidémiologie et par conséquent le but n'est pas de former des "épidémiologistes instantanés". Les matières les mieux adaptées pour une formation de courte durée sont :

- la description épidémiologique et les mesures ;
- les différents plans d'étude (étude descriptive, étude analytique, essais cliniques, étude expérimentale et d'évaluation) ;
- l'évaluation du risque et les mesures d'effets pour chaque type de plan d'étude ;
- le biais, la confusion et l'inférence causale.

Le niveau de détail traité dans ces quatre matières dépendra de la durée de la formation. Des formations spéciales comprendront des notions supplémentaires.

FIGURE 1 ORGANIGRAMME DES ACTIVITÉS D'UN ATELIER NATIONAL SUR LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

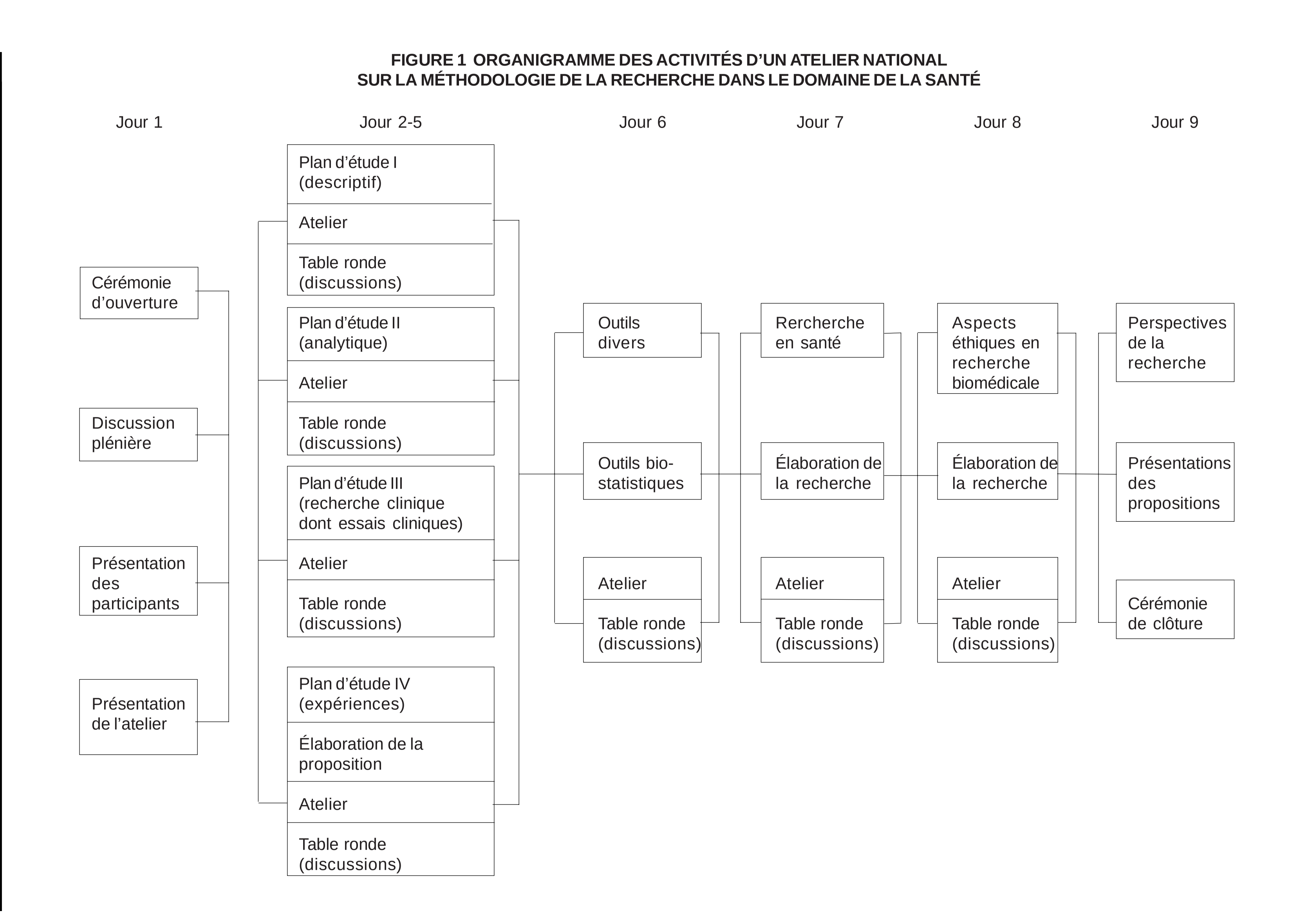


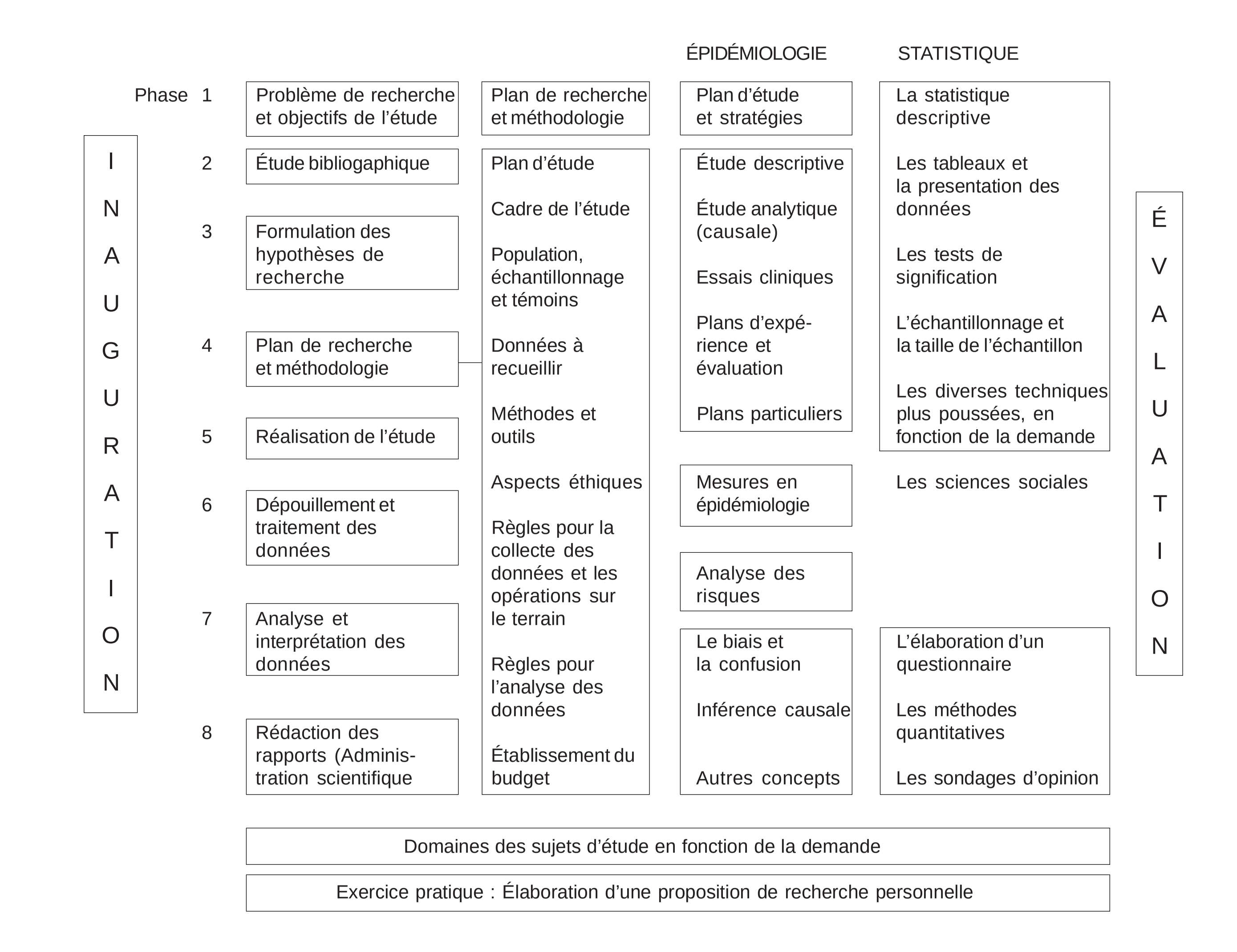
FIGURE 2 EXEMPLE D'EMPLOI DU TEMPS : ATELIER NATIONAL SUR LE PLAN DE RECHERCHE ET LA MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ, DU 18 AU 30 AOÛT 1986

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6
8.30 10.00	Lundi 18 août Ouverture Cadre du travail	Mardi 19 août Structure du plan de recherche Étape I II III	Mer 20 août Structure du plan de recherche Étape V VI VII VIII	Jeudi 21 août Étude maladies diarrhéiques aux Philippines	Ven 22 août Test de signification	Samedi 23 août Lecture de projets sélectionnés Discussion avec enseignants
10.15 11.45	Programme de recherche OMS Concept de recherche en services sanitaires	Étape IV	Rappel sur la statistique descriptive	Études de cohortes Prospective Historique Prognostique	Élaboration de questionnaires et enquête à base d'inter-rogatoire	
13.15 14.30	Formation à la méthodologie de la recherche	Modèle OMS pour demande de subvention de recherche	Emploi des tables de mortalité	Présentation des résultats de recherche (tableaux graphiques)	Étude infections respiratoires aux Philippines	
14.45 16.00	Description épidémiologique de l'occurrence des maladies Incidence/ prévalence Indicateurs sanitaires Initiation à l'interprétation	Exemple d'un plan de recherche pour un essai clinique	Initiation aux stratégies Études Descriptive Transversale de Population	Éthique Choix de projets de recherche pour les participants	Exercices pratiques (en groupe) Identification du problème Documentation Hyphothèses	

FIGURE 2 (SUITE)

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6
8.30 10.00	Lundi 25 août Études cas-témoins	Mardi 26 août Régression, corrélation (notions)	Mer 27 août Essais cliniques et de terrain	Jeudi 28 août Étude critique d'un article II III	Ven 29 août Visite de centre informatique de l'OMS et notions sur le système d'information sanitaire (option)	Samedi 30 août Présentation Groupe 1 Groupe 2 Clôture
10.15 11.45	Test de signification II	Biais et inférence causale	Détermination de la taille d'échantillon	Rédaction des rapports scientifiques		
13.15 14.30	Échantillonnage et témoins	Étude critique d'un article I	Évaluation dans la recherche sur les services de santé	Facteurs de risque de maladies athéromateuses chez les coréens de sexe masculin	Exercices pratiques Analyse de plans (tables et graphiques) fictifs)	
14.45 16.00	Exercices pratiques Étape I II III	Exercices pratiques Étape IV	Exercices pratiques Échantillons Questionnaires	Exercices pratiques Questionnaires	Exercices pratiques Mise au point d'une proposition (Modèle OMS)	

FIGURE 3 CONCEPTION ET ÉLABORATION D'UNE RECHERCHE



c. Biostatistique

L'enseignement en Biostatistique respectera les mêmes principes que pour l'épidémiologie. On ne peut se permettre de développer quantité de concepts et de procédures statistiques dans une formation brève. Comme pour l'épidémiologie, l'enseignement statistique doit s'intégrer et se rapporter à l'élaboration d'un projet de recherche. Les matières statistiques les mieux adaptées à une formation courte sont les suivantes :

- procédures d'échantillonnage et randomisation
- détermination de la taille d'échantillon
- le test de signification.

Le niveau de détail abordé dépendra des objectifs de la formation, de la durée de celle-ci et de l'expérience des participants. Pour des débutants en statistique, on peut ajouter :

- la statistique descriptive et la présentation des observations ;
- des directives sur des techniques analytiques telles que la corrélation, la régression, l'analyse multivariée, et les techniques de table de mortalité. Il est rare qu'une formation de courte durée autorise une étude détaillée de ces méthodes. À titre exceptionnel, l'une des procédures analytiques pourra être plus approfondie. Par exemple, dans un cours sur les enquêtes en matière de contraceptifs, une session spéciale sur les techniques de table de mortalité permettra de calculer l'efficacité et le taux de continuation.

On peut faire appel à des statisticiens expérimentés, des chercheurs en sciences sociales et des épidémiologistes formés à la statistique pour fournir la partie statistique de la formation, avec des exemples et des exercices tirés des domaines d'intérêt des participants. Les formateurs doivent être sensibilisés à la capacité d'assimilation des participants et doivent moduler leur enseignement au niveau des auditeurs.

Note : Des auditeurs non-initiés peuvent trouver l'emploi de formules rebutant voire rédhibitoire. Il faut s'en servir avec parcimonie. Pour la détermination de la taille des échantillons, il est recommandé d'utiliser des tables d'estimation de la taille des échantillons en plus ou au lieu des différentes formules. Les participants doivent apprendre, cependant, quelles informations et quels

postulats sont nécessaires pour déterminer la taille d'échantillon. Il faut les inciter à obtenir le concours de statisticiens dès le début de l'élaboration de leur plan de recherche, et non seulement au moment du dépouillement des données.

d. Supports utilisés en sciences sociales

Pour la formation sur les supports utilisés en sciences sociales, tels que les études qualitatives, les sondages d'opinion, l'élaboration de questionnaires et les techniques d'interrogation, on peut faire appel à un membre du corps enseignant qui a des connaissances dans ces domaines. Encore une fois, le niveau de détail abordé dépendra des objectifs de la formation, de la durée de celle-ci et de la qualité des participants.

2. Travaux pratiques et exercices (Voir Appendice)

Les participants formeront de petits groupes pour les travaux pratiques et les exercices. Surtout, les participants devront fournir un travail individuel ou en petit groupe sur l'élaboration d'une proposition de recherche sur un sujet dans leur domaine d'intérêt. On pourra commencer ce travail dès le début de la formation comme exercice d'application du cours, en suivant les étapes de l'élaboration du projet de recherche pour aboutir à la rédaction de la proposition de recherche. Cette mise en pratique des connaissances transmises facilitent l'assimilation et la compréhension des fondements méthodologiques et conceptuels de l'enseignement.

3. Sujets d'étude

On appelle sujet d'étude le domaine visé par le plan de recherche à élaborer. Par exemple, dans un cours de formation sur les méthodes de recherche relatives aux essais cliniques sur la contraception, le sujet d'étude est la contraception et la régulation de la fécondité sous leurs aspects physiologiques, cliniques, culturels et de service de santé publique. Encore une fois, on doit s'assurer du niveau de connaissances suffisant des participants dans le domaine du sujet d'étude pour pouvoir procéder à l'élaboration d'un plan de recherche pertinent.

4. Rédaction des rapports

Cette matière fait partie intégrante de la structure d'élaboration du projet de recherche (étape 8) mais il est utile d'y consacrer une

session spéciale. La plupart des candidats à ces cours de formation apprécieront des directives pour la préparation des rapports scientifiques destinés à la publication, aussi bien que pour des rapports d'activités et des rapports définitifs destinés à répondre aux besoins administratifs.

Les critères d'un "bon" programme de formation de courte durée

Les formations de courte durée exigent beaucoup d'efforts de la part des organisateurs, du corps enseignant et des participants. La structure des programmes pour ces formations varie en fonction des conditions locales. Cependant, certains critères doivent toujours être respectés dans l'organisation du programme de formation.

1. Dans ces concepts et dans son fonctionnement, le programme doit être interdisciplinaire et doit réserver la part "prescrite" à chaque discipline selon les objectifs et la dynamique de progression de la formation.

2. Le corps enseignant doit être solidairement responsable de l'ensemble du cours de formation. La complémentarité des enseignements et la progression logique et régulière de la transmission des connaissances d'une session à une autre sont essentielles. Une certaine flexibilité sera sans doute nécessaire mais doit rester dans des limites acceptables.

3. L'objectif visé par un programme de formation sur la méthodologie de la recherche est le processus de conception et d'élaboration d'un projet de recherche. Les enseignements en épidémiologie, en statistique et dans les autres matières doivent s'incorporer naturellement dans la structure d'élaboration du projet de recherche et ne pas y être rapportés sous forme de modules indépendants. On y reviendra ci-après. Certains cours peuvent être consacrés volontairement à des domaines disciplinaires spécifiques, comme par exemple la recherche en matière d'évaluation, l'informatique, l'interprétation épidémiologique et la recherche sur les systèmes de santé.

4. Le programme et les supports utilisés doivent être adaptés au niveau des connaissances et à la capacité d'assimilation des candidats. L'enseignement ne doit jamais excéder leur capacité de compréhension ni les noyer sous un flot de détails. Il faut inciter le corps enseignant à personnaliser le fond et la forme

de leurs cours en fonction de leurs auditeurs, de la durée et des objectifs de chaque cours de formation.

5. Les objectifs pédagogiques doivent être précisés individuellement pour chacune des sessions de formation. Les supports à présenter, ou un descriptif sommaire de ceux-ci, doivent être examinés au préalable par les organisateurs pour vérifier qu'ils répondent aux objectifs pédagogiques dans le délai imparti. Cette précaution est très utile pour coordonner les supports pédagogiques et pour éliminer des doubles emplois ou des déviations disciplinaires. On conseille aux nouveaux enseignants de consulter le manuel OMS sur les supports pédagogiques destinés à promouvoir des objectifs pédagogiques.

6. Il faut prendre des dispositions pour faciliter l'enseignement en petits groupes, l'apprentissage par des travaux pratiques, et des occasions multiples d'échanges entre les participants d'une part et entre les participants et les enseignants d'autre part. En outre, le style de présentation doit être animé, accrocheur et divertissant : les conférences didactiques solennelles sans possibilité de discussion n'ont rien à faire dans une formation de courte durée.

7. Il est conseillé de faire des recommandations et de donner des directives concernant d'autres procédures et ressources pédagogiques en vue de la formation permanente. On peut également envisager des formations complémentaires de perfectionnement pour des participants qui se consacrent spécialement à la recherche.

8. Les projets choisis pour discussion et/ou pour exemples d'étude de recherche doivent correspondre aux domaines d'intérêt des individus ou des petits groupes. Dans la mesure du possible, ces projets doivent relever du domaine des services de santé.

9. Une grande attention doit être accordée au recrutement du corps enseignant. Les diplômes scientifiques n'apportent aucune garantie de compétence pédagogique. Empiriquement, on peut dire que la qualité et l'expérience pédagogiques nécessaires sont inversement proportionnelles à l'expérience des candidats et à la durée de la formation.

10. Le choix des candidats sera basé sur des critères spécifiques liés aux objectifs de la formation. Un recrutement non sélectif ou basé sur des critères personnels vont à l'encontre des objectifs visés.

11. Un cadre attrayant, des facilités logistiques et sociales (transport, logement, communication, détente) contribuent beaucoup au succès d'une formation de courte durée.

Les défauts qui guettent des formations de courte durée

On ne peut s'attendre au succès des brèves formations en méthodologie de la recherche sans leur assurer une organisation appropriée et un bon déroulement. Cependant, même quand ces exigences sont satisfaites, ces formations n'emportent pas toujours le succès escompté. De nombreux défauts ou lacunes guettent le principe même de ce type de formation et l'exposent aux critiques. Il est important de savoir reconnaître ces défauts afin de pouvoir prendre des mesures préventives et correctives pour améliorer les résultats de la formation. Parmi ces défauts et lacunes on peut citer :

1. objectifs trop ambitieux sans une évaluation réaliste des limitations inhérentes aux formations de courte durée ;
2. déviation disciplinaire qui résulte de la pression exercée par certains organisateurs pour mettre en valeur leur propre discipline au lieu de coordonner leur contribution avec celles des représentants d'autres disciplines pour atteindre les objectifs de la formation ;
3. traitement inadéquat ou superficiel du processus de conception et d'élaboration d'un projet de recherche, qui devrait être au coeur de la formation en méthodologie de la recherche ;
4. emploi systématique des mêmes supports pédagogiques (voire des même polycopiés) dans les différentes matières sans modification en fonction des objectifs de la formation, de la durée de celle-ci ou de l'expérience des candidats ;
5. recrutement d'un corps enseignant qui, malgré leurs qualifications scientifiques, ne possèdent pas les compétences pédagogiques souhaitables, surtout face aux exigences de la dynamique de progression particulière des formations de courte durée ;
6. recrutement non sélectif ou peu sélectif des candidats ; et
7. enfin, un défaut grave qui mérite quelques explications. Il s'agit de l'emploi non coordonné et conflictuel du jargon disciplinaire. L'emploi du jargon en lui-même ne pose pas problème. Au contraire, il faut encourager le corps enseignant à familiariser

les participants avec leur jargon disciplinaire, dans la mesure où celui-ci se rapporte au plan de recherche. Le problème se pose lorsque les termes employés changent de sens en fonction de la discipline. Si les participants ne sont pas avertis de ces différences de sens, on risque de créer une réaction de confusion et de frustration. Deux exemples d'un emploi fréquent sont les termes de "hypothèse" et de "test d'hypothèse" qui n'ont pas la même signification dans un contexte de statistique et dans un contexte d'épidémiologie.

Conclusions

1. Les formations de courte durée en méthodologie de la recherche sont un moyen réaliste et viable pour renforcer la capacité de recherche dans de nombreux pays. Cependant, elles ne doivent ni se substituer à la formation classique de longue durée ni se présenter comme alternative unique à celle-ci.

2. La conception et l'élaboration d'un projet de recherche sont au coeur d'une telle formation. L'épidémiologie, la biostatistique et les sciences sociales ne sont que des outils qui doivent être intégrés dans ce processus de conception et d'élaboration.

3. Du fait même de sa durée limitée, ce type de formation exige une organisation rigoureuse afin d'optimiser les enseignements dispensés et d'atteindre les objectifs de la formation.

4. Les cours de formation doivent être adaptés aux caractéristiques des auditeurs, et ces derniers doivent faire l'objet d'une sélection rigoureuse.

5. Le corps enseignant doit être choisi avec discernement et doit être solidairement responsable de l'ensemble de la formation.

Appendice

Affectation des publications pour les travaux pratiques et les exercices

Il est conseillé de choisir une ou deux publications dans les listes proposées ci-après pour l'étude des enquêtes transversales, des études de cohorte et de cas-témoins.

1. Enquêtes transversales

Cristina Leske, M. (1981) Estimating incidence from age-specific prevalence in glaucoma. Am. J. Epidemiol., 113

Hallgrimsson, J. (1979) Chronic non-rheumatic aortic valvular disease: a population study based on autopsies. J. chron. Dis.,32 355-363

Marmot, M. (1975) Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. Am. J. Epidemiol., 102

2. Études de cohortes

Herbst, A. (1980) A comparison of pregnancy experience in DES-exposed and DES-unexposed daughters. *J. Reprod. Med.* 24, 62-69

Patriarca, P. (1982) Kawasaki syndrome; association with the application of rug shampoo. *Lancet*, ii

Seyfried, P.L. (1985) A prospective study of swimming-related illness. 1. Swimming associated health risk. *Am. J. Public Health*, 75, 1068-1070

The Coronary Drug Project Research Group (1979) Cigarette smoking as a risk factor in men with a prior history of myocardial infarction. *J. Chronic Dis.*, 32, 415-425

Vessey, M.P. (1977) Mortality among women participating in the Oxford Family Planning Association contraceptive study. *Lancet*, ii

Wahdan, M.H. (1980) A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Tyzla. Bull. World Health Organ., 53, 469-474

Warrell, D.A. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. *New Engl. J. Med.*, 6, 205-211

Zumrawi, F. (1981) Dried skimmed milk, breast-feeding and illness episodes - a controlled trial in young children in Khartoum province, Sudan. *Int. J. Epidemiol.*, 10, 303-308

3. Études cas-témoins

Aromaa, A. (1976) Breast cancer and use of rauwolfia and other antihypertensive agents in hypertensive patients: a nation-wide case-control study in Finland. *Int. J. Cancer*, 18, 727-738

Beattie, A.D. (1975) Role of chronic low-level lead exposure in the etiology of mental retardation. *Lancet*, i, 589-592

Greenberg, G. (1977) Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Br. Med. J.*, ii, 853-856

Halsey, N.A. (1980) Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis. A case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, iii, 415-424

Heinonen, O.P. (1974) Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet*, ii, 675-677

Nelson, D.B. (1980) Aflatoxin and Reyes' syndrome: a case-control study. *Pediatrics*, 66, 865-869

Shapiro, C. (1985) A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. *Int. J. Epidemiol.*, 14, 441-446

Shapiro, S. (1980) Recent and past use of conjugated estrogen in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *New Engl. J. Med.*, 303, 485-489

Exercice-type

Vous devez lire la publication proposée attentivement, puis vous servir des questions ci-après pour faire votre critique. Si vous ne savez pas répondre à certaines questions ou si certains concepts vous échappent, ne vous inquiétez pas. Vous assimilerez ces concepts au cours de la formation. Cet exercice n'est qu'un sondage. Donnez votre réponse sans vous concerter avec vos voisins.

1. Problème

Le problème de recherche est-il bien défini et énoncé ?

____ Oui ____ Non

Les questions à traiter par la recherche sont-elles spécifiées ou s'imposent-elles d'elles-mêmes ?

____ Oui ____ Non

Rédigez l'énoncé du problème de recherche dans un seul paragraphe.

____

Formuler les deux questions de recherche les plus importantes visées par cette étude.

a.

b.

2. Objectifs

Les objectifs intermédiaires et finaux de l'étude sont-ils spécifiés ?

____ Oui ____ Non

Remarques ______________________________________

3. Littérature

L'étude bibliographique est-elle suffisante ?

____ Yes ____ No

Remarques ______________________________________

La littérature a-t-elle fait l'objet d'une évaluation critique ?

____ Oui ____ Non

Remarques ____

4. Hypothèses

Les hypothèses qui sous-tendent l'étude sont-elles spécifiées ?

____ Oui ____ Non

Rédigez votre propre énoncé des hypothèses relatives à cette étude.

a. L'hypothèse conceptuelle

b. L'hypothèse opérationnelle.

5. Stratégie

Dans quelle catégorie classez-vous cette étude (une seule catégorie) :

a. essai clinique contrôlé, randomisé, en double aveugle

b. essai clinique contrôlé, randomisé

c. essai clinique contrôlé

d. étude descriptive, étude écologique

e. étude cas-témoins

f. étude de cohortes

g. enquête transversale

h. autre (à spécifier)

6. Population

Quelles sont les unités d'observation dans cette étude ?

7. Recueil de données

Quelles sont les données relatives à ces unités à recueillir ?

Quelles sont les variables indépendantes et dépendantes ?

8. Échantillonnage

Quelle est la technique d'échantillonnage employé ?

A-t-on sélectionné des échantillons représentatifs ?

Quelle est la population visée par la généralisation des résultats de cette étude ?

9. Témoins

Quels sont les témoins utilisés ?

Le groupe étudié et le groupe témoin sont-ils relativement comparables ?

____ Oui ____ Non

Remarques ____

Si vous deviez reprendre l'élaboration de cette étude, comment feriez-vous l'affectation randomisée entre le groupe étudié et le groupe témoin ?

Quels sont les critères utilisés pour indiquer la comparabilité entre le groupe étudié et le groupe témoin ?

10. Outils utilisés pour l'étude

Quels sont les outils utilisés dans cette étude ?

a. questionnaire
b. calendrier d'interrogatoires
c. examen médical
d. procédure de laboratoire
e. autre (à spécifier)

Les problèmes éthiques ont-ils été pris en compte de façon adéquate ?

____ Oui ____ Non

Remarques ____

11. Organigramme

Tracez un organigramme qui résume les étapes de l'étude.

12. Calendrier

Quelle est la durée de l'étude ?

13. Analyse

Les méthodes d'analyse sont-elles satisfaisantes du point de vue de :

a. la mise en tableaux des données _____ Oui _____ Non

Remarques ______________________________________

b. le test de signification _____ Oui _____ Non

Comments ______________________________________

c. la maîtrise des facteurs de confusion _____ Oui _____ Non

Remarques ______________________________________

Répondez aux questions suivantes concernant l'analyse statistique des données :

a. Quels sont les tests statistiques employés ? Expliquez les résultats.
b. Quel est le niveau de signification employé ?
c. Quels autres tests statistiques peuvent-ils être proposés ?

14. Conclusions

Les conclusions découlent-elles logiquement des résultats de l'étude ou sont-elles biaisées ?

Les résultats de l'étude sont-ils cohérents avec ce que vous savez d'après vos recherches personnelles, votre expérience, vos lectures ?

Êtes-vous prêt à accepter les résultats de cette étude ? (Choisissez une des réponses suivantes)

a. Oui – sans hésitation

b. Oui – avec quelques réserves

c. Non

d. Remarques :

15. Généralités

Quelle est votre évaluation globale de cette étude - ses points forts et ses points faibles ?

a. Points forts

b. Points faibles

Références et pour en savoir plus

Guilbert, J.J. Educational handbook for health personnel. Rev. ed. Geneva: World Health Organization, 1981. (WHO offset publication; no. 35)

Omran, A.R. The Clark-Omran system of research design in epidemiology. Raleigh, NC: Uiversity of North Carolina, 1972.

Paik, Y.H. and Patwary, K.M. report on the National Workshop on Biomedical Research Methodology, Chun-Chon City, Kwangdo, Republic of Korea, 20-28 October 1983. Manila: WHO regional Office for the Western Pacific, 1983. (ICP/RPD/002)

Pauli, H.G. Training in research methodology: review and proposals (Advisory Committee on Medical Research, 25th Session, Geneva, 10-13 October 1983). Geneva: World Health Organization, 1983.

Méthodologie de la Recherche - Complément de bibliographie en langue française

- **Généralités sur les méthodes scientifiques**

La logique de la découverte scientifique. K.R. Popper, Paris, Payot, 1978

Le jeu de la science et du hasard. La statistique et le vivant. D. Schwartz. Paris, Flammarion, 1994

Chemins de l'aléatoire. D. Dacunha-Castelle. Paris Flammarion, 1996.

- **Épidémiologie**

Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives, J. Bouyer, D. Hémon, S. Cordier, F. Derriennic, I Stücker, B. Stengel, B. Clavel. Paris, INSERM, 1993

Méthodes en épidémiologie. C. Rumeau-Rouquette, G. Bréart, R. Pardieu. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1985

Épidémiologie, méthodes et pratique, C. Rumeau-Rouquette, B. Blondel, M. Kaminski, G. Bréart. Paris, Flammarion, 1997.

Épidémiologie causale. Principes, théorie, exemple. A. Morabia. Médecine et hygiène, Genève, 1996.

Épidémiologie clinique, A. Morabia, Paris, Presses Universitaires de France, 1996.

Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive. J. Estève, E. Benhamou, L. Raymond, Paris, INSERM, 1993.

Épidémiologie clinique. Clinimétrie. M. Jenicek, R. Cléroux, St. Hyacinthe, Edisem, 1985.

Méthodes épidémiologiques en évaluation. G. Bréart, J. Bouyer, Rev. Épidém. Santé Publique 1991, S5-S14.

Le choix difficile d'un bon groupe témoin dans une enquête rétrospective. A.J. Tuyns, O.M. Jenson, G. Pequignot, Rev. Épidém. Santé Publique, 1977, 25.

Enregistrement en population des accidents de l'enfant : intérêt, difficultés et limites. A. Tursa, M. Crost, N. Lelong. Ann. Pédiatrie 1987, 34.

OMS EURO L'enseignement de l'épidémiologie en médecine et en santé publique : rapport sur un symposium. Copenhague 1968.

L'essai thérapeutique chez l'homme. D. Schwartz, R. Flamant, J. Lellouche, Paris, Flammarion Medécine Sciences, 1981.

Dictionnaire d'épidémiologie, A. Leclerc, L. Papoz, G. Bréart, J. Lellouche. Paris, Frison Roche, 1990.

- **Statistique**

Statistique en médecine et en biologie. Exercices, corrigés et commentés. D. Schwartz, J. Bouyer, Paris, Flammarion, 1994.

Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes. D. Schwartz., Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1994.

Probabilités et statistiques, P. Lazar, D. Schwartz, Paris, Flammarion Médecine-Sciences.

La statistique. A. Vessereau. Paris, Presses Universitaires de France, 1999.

Statistique médicale et biologique. D. Schwartz, P. Lazar, L. Papoz. Paris, Flammarion, Médecine-Sciences.

Exercices programmés de statistique à l'usage des médecins et des biologistes, A. Valleron, P. Lazar, Paris, Flammarion Médecine-Sciences.

Théorie et pratique des sondages. J. Desabie. Paris Dunod, 1966.

La régression logistique en épidémiologie. Parties I et II, Rev. Épidém. Santé Publique 1991. 39.

Mesures statistiques en épidémiologie. P-M Bernard, C. Lapointe, Presse Université de Québec, Québec 1987.

- **Études et Enquêtes**

Kanuski M, Rumeau-Rouquette C., Schwartz D. Consommation d'alcool chez les femmes enceintes et issue de la grossesse. Rev. Epidém. Santé Publique 1976, 24.

Ginot L., Ducimetière, P. Richard J.L. Antécédents sportifs et risque de cardiopathies ischémiques dans un groupe professionnel masculin. Étude prospective parisienne. Rev. Épidém. Santé Publique 1987, 35.

Denoix F., Schwartz D. Anguera G. L'enquête française sur l'étiologie du cancer broncho-pulmonaire : analyse détaillée. Bulletin Cancer 1958, 45.

Roeleveld N., Zielhuss G.A. Gabreels F. Retard mental et profession des parents pendant la grossesse. Arch. Mal. Prof. 1992, 53.

Hatton F., Tiret L. Enquête épidémiologique sur les anesthésies. Ann. Fr. Anesthésie Réan. 1983, 2, Paris, Masson.

Guidollet J., Sassolas A., Relation entre consommation d'alcool et lipides et apolipoprotéine sériques. Étude dans une population de 3897 salariés dans la région lyonnaise. Rev. Épidém. Santé Publique 1989. 37.

Fombonne F., Mousson F., Dassonville B., Bost. P.S., Jaeger M., Roques N., Swain G. Étude des prescriptions de médicaments psychotropes dans un hôpital psychiatrique français. Revue Épidém. Santé Publique 1989, 37.

Chevallier A., Lambrizo S., Marboulin J.P. Les douleurs du rachis parmi les travailleurs d'Électricité de France et Gaz de France. Revue d'Épidém. Santé publique 1990, 38.

Coste J., Spira A., La proportion de cas attribuable en santé publique : définition, estimation et interprétation. Rev. Épidém. santé Publique 1991, 39.